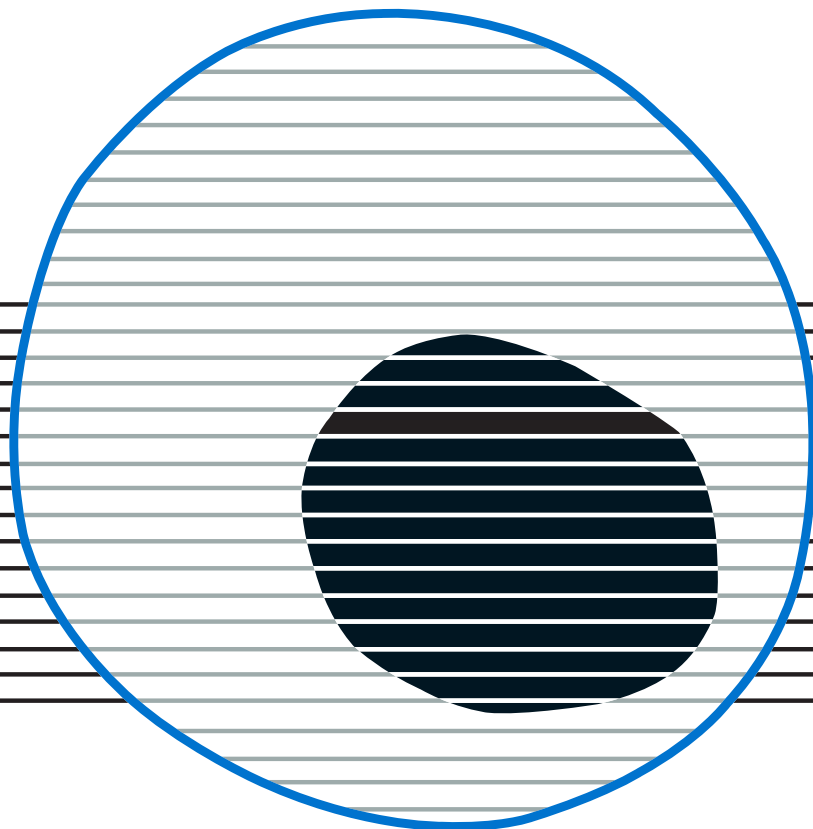


revisiones en

CÁNCER

CÁNCER GÁSTRICO

VOL. 34. NÚM. 1, 2020



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2020. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 34

NÚM. 1

Epidemiología del cáncer gástrico. Cáncer gástrico familiar P. Jiménez Fonseca, M. Izquierdo Manuel, S. Fernández Arrojo, D. Gómez, C. Iglesias, Ó. A. Castillo Trujillo	1
Etiopatogenia y biología molecular del cáncer gástrico A. Díaz-Serrano, A. Mérida-García, Y. López, T. de Portugal	12
Cirugía en el cáncer de estómago C. Miliani Molina, G. Ortega Pérez	22
Tratamiento perioperatorio del cáncer gástrico F. Losa Gaspá	37
Tratamiento médico del cáncer de estómago recurrente y metastásico en primera línea C. Grávalos Castro	42
Avances en el tratamiento del cáncer gástrico. Papel de las nuevas terapias dirigidas R. Jimeno Maté, E. Martínez de Castro, C. López López, F. Rivera Herrero	60
Inmunoterapia en cáncer gástrico: revisión de la literatura A. Fernández Montes, D. Arias Ron, C. M. ^a Labandeira Guerra, M. Á. Núñez Viejo, P. Sampedro Domarco, S. Cameselle García, L. Iglesias Rey, M. ^a C. Areses Manrique, M. Á. Alonso Bermejo, L. Roncero Sanchez, N. García Cid, R. C. Álvarez Llosa, M. ^a C. López Doldán, P. Jiménez Fonseca, M. Sanchez Cánovas, A. Carmona Bayonas	66

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 34

No. 1

Epidemiology of gastric cancer. Familial gastric cancer P. Jiménez Fonseca, M. Izquierdo Manuel, S. Fernández Arrojo, D. Gómez, C. Iglesias, Ó. A. Castillo Trujillo	1
Etiopathogenesis and molecular biology of gastric cancer A. Díaz-Serrano, A. Mérida-García, Y. López, T. de Portugal	12
Surgery in stomach cancer C. Miliani Molina, G. Ortega Pérez	22
Perioperative treatment of gastric cancer F. Losa Gaspá	37
First-line systemic therapy for recurrent or metastatic gastric cancer C. Grávalos Castro	42
Advances in the treatment of gastric cancer. Role of new targeted therapies R. Jimeno Maté, E. Martínez de Castro, C. López López, F. Rivera Herrero	60
Immunotherapy in gastric cancer: literature review A. Fernández Montes, D. Arias Ron, C. M. ^a Labandeira Guerra, M. Á. Núñez Viejo, P. Sampedro Domarco, S. Cameselle García, L. Iglesias Rey, M. ^a C. Areses Manrique, M. Á. Alonso Bermejo, L. Roncero Sanchez, N. García Cid, R. C. Álvarez Llosa, M. ^a C. López Doldán, P. Jiménez Fonseca, M. Sanchez Cánovas, A. Carmona Bayonas	66

Epidemiología del cáncer gástrico. Cáncer gástrico familiar

P. JIMÉNEZ FONSECA, M. IZQUIERDO MANUEL, S. FERNÁNDEZ ARROJO, D. GÓMEZ, C. IGLESIAS, Ó. A. CASTILLO TRUJILLO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

RESUMEN

El cáncer gástrico es la novena neoplasia en frecuencia y la octava en mortalidad en España. La supervivencia a 5 años se sitúa en torno al 31 %, 69 % en cánceres localizados, 31 % en localmente avanzados y 5 % en metastásicos.

La mayoría de los pacientes tienen más de 65 años y son varones, especialmente en el subtipo más frecuente, el intestinal de Lauren. El 90-95 % son adenocarcinomas y son más frecuentes en el antro-píloro con incremento de los proximales en los últimos años.

Existen antecedentes familiares de cáncer gástrico hasta en el 8-19 % de los afectados y el síndrome familiar más frecuente es el cáncer gástrico difuso hereditario asociado a mutación en CDH1, con un riesgo de cáncer gástrico de hasta el 70 %. Otros síndromes asociados con cáncer gástrico son, de mayor a menor riesgo de desarrollar dicha neoplasia: Peutz-Jeghers, poliposis juvenil, Lynch, cáncer de mama y ovario familiar, Li-Fraumeni y poliposis colónica familiar.

PALABRAS CLAVE: Cáncer familiar. E-caderina. Epidemiología. Incidencia. Mortalidad.

INTRODUCCIÓN

A pesar de la disminución en su incidencia en países occidentales, el cáncer gástrico sigue constituyendo un reto en el momento actual por su mal pronóstico, el riesgo de recurrencia incluso en estadios localizados y su incremento en edades jóvenes.

La menor incidencia de esta neoplasia es a costa de los tumores distales, mientras que los más agresivos,

ABSTRACT

Gastric cancer is the ninth most common malignancy and the eighth most common in mortality in Spain. Survival at 5 years is around 31 %, 69 % in localized cancers; 31 % in locally advanced and 5 % in metastatic cancers.

Most patients are over 65 years old and are male, especially in the most common subtype, Lauren's intestinal. The 90-95 % are adenocarcinomas and are more frequent in the antro-pylorus with an increase of the proximal ones in the last years.

There is a family history of gastric cancer in up to 8-19 % of those affected, the most frequent family syndrome being hereditary diffuse gastric cancer associated with CDH1 mutation with a 70 % risk of gastric cancer. Other syndromes associated with gastric cancer are, from higher to lower risk of developing this neoplasm: Peutz-Jeghers, juvenile polyposis, Lynch, familial breast and ovarian cancer, Li-Fraumeni and familial colonic polyposis.

KEYWORDS: *Familial cancer. E-cadherin. Epidemiology. Incidence. Mortality.*

de peor pronóstico y tratamiento más complejo, los proximales, han aumentado en los últimos años.

Algo similar ocurre con el tumor de tipo difuso de Lauren puesto que, mientras que los intestinales están disminuyendo, los difusos tienden a incrementarse. Se trata de tumores más frecuentes en pacientes jóvenes, con mayor carga familiar, más refractarios a tratamientos sistémicos, con mayor riesgo de recurrencia especialmente peritoneal y, por tanto, de peor pronóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

INCIDENCIA

El cáncer gástrico es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo, con diferencias geográficas, étnicas y socioeconómicas en su distribución.

En el siglo XVIII, era el cáncer más común y letal a escala global y esto se mantuvo hasta 1980, año en el que fue superado por el cáncer de pulmón (1).

Más del 70 % de los cánceres gástricos ocurren en países en desarrollo y es más común en hombres que en mujeres, tanto en países desarrollados como en desarrollo.

En la actualidad, el cáncer gástrico, con 1 033 701 casos/año (5,7 % de todos los cánceres), es el quinto más frecuente en el mundo tan solo precedido por los de pulmón (2 093 876 [11,6 %]), mama 2 088 849 [11,6 %]), colon y recto (1 849 518 [10,2 %]) y próstata (1 276 106 [7,1 %]).

En España, los cánceres más frecuentemente diagnosticados son los de colon y recto (44 231 nuevos casos/año), próstata (35 126), mama (32 953), pulmón (29 638) y vejiga urinaria (22 350), seguidos por otros mucho menos incidentes, los linfomas no hodgkinianos y los cánceres de cabeza y cuello, páncreas y estómago. De este modo, el cáncer gástrico es el noveno más frecuente en España (7577 nuevos casos/año), el octavo en varones (4703) y el décimo en mujeres (2874) (2).

La incidencia mundial ha disminuido rápidamente en las últimas décadas debido principalmente a la disponibilidad de frigoríficos para la conservación de los alimentos, asociado con una menor exposición al *Helicobacter pylori*, un menor consumo de alimentos en salazón y ahumados y mayor de frutas y verduras frescas (3,4). El descenso se produjo primero en países con baja incidencia como Estados Unidos (a partir de 1930) y países europeos (a partir de 1970), mientras que la disminución en países con alta incidencia como Japón ha ocurrido más despacio (4). En China, el descenso ha sido lento y, a pesar de una disminución en la incidencia global, se ha producido un aumento en el grupo de ancianos y jóvenes, y se ha observado una disminución menos notable en las mujeres que en los hombres (5). En Estados Unidos se ha incrementado la incidencia del cáncer gástrico entre jóvenes de 25 a 39 años, en probable relación con nuevos factores de riesgo ambientales, fundamentalmente la obesidad (6).

A pesar de la disminución en la incidencia, el número absoluto de nuevos casos por año está aumentando, debido principalmente al envejecimiento de la población mundial. Además, por razones no aclaradas, la tendencia a la disminución de la incidencia se ha interrumpido y ha sido sustituida por una tendencia al alza en los pacientes jóvenes en los últimos años (7).

MORTALIDAD

Desde 1980 se ha producido un descenso constante en la tasa de mortalidad por cáncer gástrico en Europa, Asia, Australia y Estados Unidos (entorno a un -4 a -3 %); la disminución es menos marcada pero constante (-1,6 a -2,6 %) en América Latina (8-10).

A escala mundial, las neoplasias responsables del mayor número de muertes son el cáncer de pulmón (con un aumento del 0,2 % respecto a 2017), el de colon (que causó un 1,2 % menos de fallecimientos), el de hígado y el de estómago (8,9).

En España, los cánceres que produjeron más defunciones en 2018 fueron los de pulmón, colorrectal, páncreas, mama, próstata, hígado y vías biliares y estómago (10).

En Europa, el cáncer gástrico muestra la evolución más favorable en la mortalidad, con una reducción del 17,1 % en varones y del 13,7 % en mujeres desde 2014 hasta la actualidad (8,9).

SUPERVIVENCIA

La supervivencia a 5 años determinada por SEER (*surveillance, epidemiology, and end results*) es, a nivel mundial, de un 31 %. Según la extensión tumoral, se establece en un 69 % para cánceres localizados; 31 % para tumores localmente avanzados y 5 % para neoplasias metastásicas (11). Estas cifras ponen de manifiesto el mal pronóstico del cáncer de estómago incluso en ausencia de metástasis al diagnóstico y en relación con el riesgo de recurrencia en estadios localizados y localmente avanzados.

La supervivencia neta estandarizada a 5 años en España es de un 26 % en varones y de un 30,3 % en mujeres (9). De este modo, es la segunda neoplasia digestiva con mejor supervivencia precedida por el cáncer colorrectal, siendo para el cáncer de colon del 63,1 % en hombres y 63,9 % en mujeres, y para el de recto de 60,4 % y 62,7 %, respectivamente. Le siguen el cáncer de vesícula y vía biliar (21,8 %/18,8 %), esófago (13,1 %/15,7 %) y páncreas (7,2 %/10 %) (10).

En estadios avanzados, la mediana de supervivencia sin tratamiento se establece en 3-4 meses, llega a 9-11 meses con tratamiento sistémico (Fig. 1) y alcanza los 14-16 meses en cánceres con sobreexpresión o amplificación del factor de crecimiento epidérmico de tipo 2 (HER2) tratados con trastuzumab (12).

El nomograma pronóstico AGAMENON, primer *score* de la era moderna, fue creado y validado en población española de práctica clínica real y está disponible en el enlace

<http://www.iricom.es/prognostictools/agamenon/inicio.aspx> (13). El modelo incluye siete factores pronóstico:

1. Tumores HER2-positivos tratados frente a no tratados con trastuzumab.

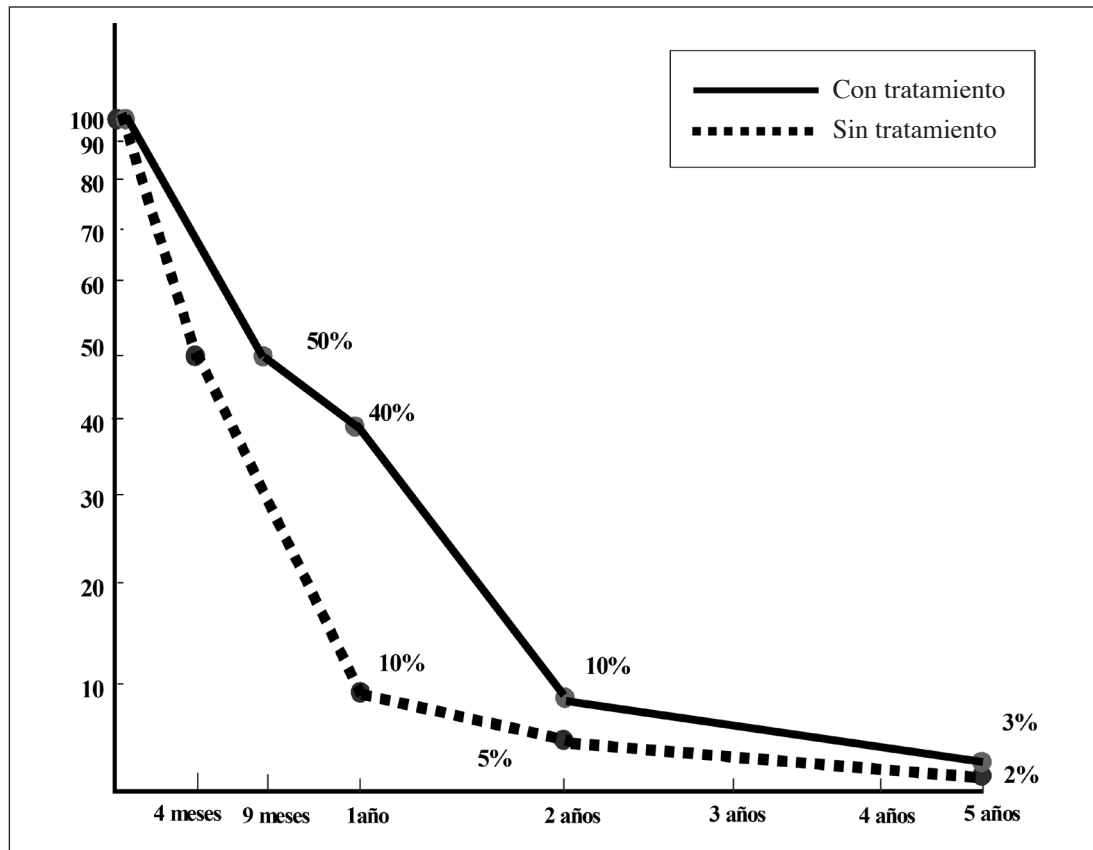


Fig. 1. Supervivencia de los pacientes con cáncer de estómago avanzado con y sin tratamiento sistémico, quimioterapia. Fuente: elaboración propia.

2. Estado general ECOG 0-1 frente a 2.
3. Número de localizaciones metastásicas < 3 vs. ≥ 3 .
4. Ausencia de metástasis óseas frente a presencia.
5. Ausencia de ascitis frente a presencia.
6. Grado histológico 1 frente a 2-3.
7. Ratio neutrófilos linfocitos (RNL) < 4 vs. ≥ 4 (13) (Fig. 2).

La mediana de supervivencia global fue 5,8, 9,4 y 14 meses para los grupos de alto, intermedio y bajo riesgo, respectivamente (13).

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La incidencia del cáncer gástrico varía según las diferentes regiones geográficas (8,9). Las tasas de incidencia más altas se dan en Asia oriental, Europa oriental y América Latina, mientras que las tasas más bajas corresponden a América del Norte y África (5).

También hay diferencias en la incidencia entre los distintos grupos étnicos de una misma región o país y en la incidencia y mortalidad de norte a sur. Las zonas septentrionales o áreas del norte tienen un mayor riesgo de mortalidad que las meridionales o las del sur (14,15).

Así, la incidencia y mortalidad son mayores en latitudes geográficas más altas y según el país; por ejemplo, en Japón, es mayor en el noreste. En Inglaterra y Gales hay una doble diferencia en las tasas de mortalidad e incidencia en todo el país, con niveles más bajos en el sur y este y niveles más altos en el norte y oeste, particularmente notable en el noroeste de Gales; mientras que en China la incidencia y mortalidad del cáncer gástrico varía de provincia a provincia y es en general mucho más alta en el norte que en el sur (15). En España la incidencia también es mayor en el noroeste (Galicia) y en el interior (Castilla y León), con un patrón costa-interior (16) que parece asociarse con el estilo de vida, fundamentalmente con el mayor consumo de productos cárnicos procesados o en salazón en dichas regiones. Se ha postulado también que la población rural podría tener una incidencia mayor de cáncer gástrico, lo cual podría influir en las diferencias geográficas (17).

En relación con la raza, la frecuencia más alta se encuentra en asiáticos, seguidos de negros e hispanos y la más baja en caucásicos. Sin embargo, es probable que el estilo de vida, sobre todo asociado con hábitos alimenticios y el nivel socioeconómico actúen como factores de confusión, sin tener la raza en sí un claro papel en la susceptibilidad para desarrollar esta neoplasia (18,19).

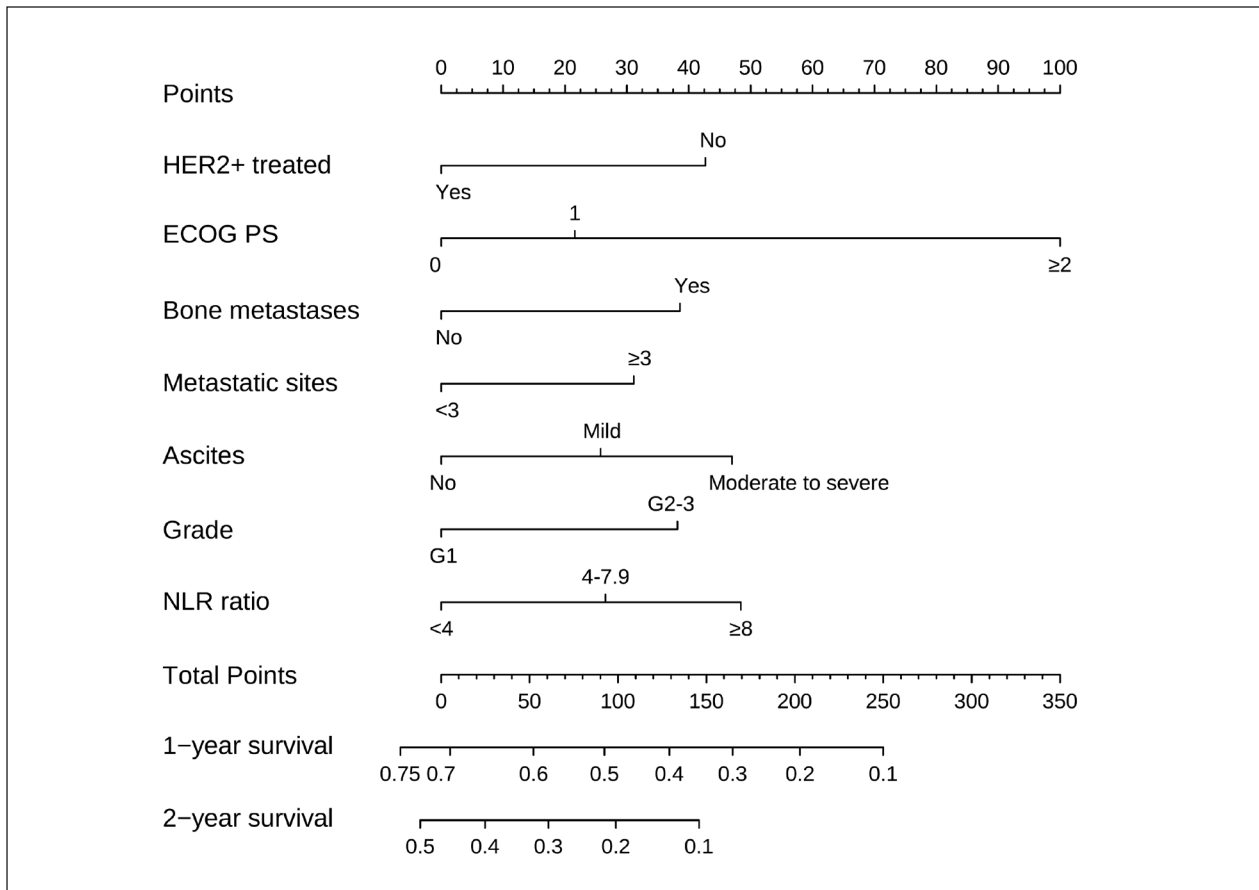


Fig. 2. Nomograma pronóstico AGAMENON en cáncer gástrico avanzado (predictor de supervivencia a 1 y 2 años). Fuente: elaboración propia.

La migración internacional puede dar lugar a un cambio en el riesgo, ya que los inmigrantes, especialmente las segundas y terceras generaciones, adoptan el estilo de vida local. Los estudios sobre los migrantes japoneses a Estados Unidos han confirmado que la exposición temprana a factores ambientales tiene una mayor influencia en las tasas de mortalidad e incidencia que los factores genéticos (20). En las generaciones posteriores nacidas en Estados Unidos, la tasa de mortalidad se aproxima a la de personas de raza blanca.

DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO

El cáncer gástrico se asocia con la edad avanzada y el sexo masculino.

Su incidencia aumenta con la edad: es baja antes de los 40 años, aumenta a partir de los 50 años y la mayor proporción de afectados se concentra en mayores de 65 años, especialmente el subtipo más frecuente, el intestinal de Lauren.

La edad media al diagnóstico en la población china es más joven que la de Occidente.

En los últimos años, a pesar del descenso global y en personas de edad avanzada, la incidencia en jóvenes está aumentando.

El cáncer gástrico es más común en los hombres que en las mujeres, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, con una relación 2/1 entre hombres y mujeres (8-10).

LOCALIZACIÓN Y SUBTIPO PATOLÓGICO

La gran mayoría (90-95 %) de las neoplasias gástricas son adenocarcinomas.

La localización más frecuente del adenocarcinoma de estómago es la región antro-pilórica, región distal. Los cánceres de cuerpo suelen crecer en la curvatura mayor y menor.

En los países occidentales como España, la incidencia del cáncer de estómago distal (cuerpo y antro-píloro) está disminuyendo desde 1930, pero está aumentando el cáncer de la unión gastroesofágica y de la región proximal (cardias). Estos cánceres proximales comparten características demográficas y patológicas con el adenocar-

cinoma de esófago distal asociado a displasia de Barrett y es más probable que ocurran en hombres, lo que va en paralelo con el predominio masculino en la creciente incidencia de adenocarcinoma de tercio inferior del esófago. Los tumores proximales también difieren de los tumores distales en que no están asociados con una forma severa de gastritis caracterizada por atrofia y/o metaplasia intestinal. Además, tienden a ser más agresivos que los que surgen en localizaciones más distales.

Los tipos difusos e intestinales de Lauren describen dos entidades biológicas que son diferentes en cuanto a su epidemiología, etiología, patogénesis y comportamiento. De este modo, el cáncer gástrico intestinal es más común en hombres, grupos de edad más avanzada, en áreas de alto riesgo y probablemente esté relacionado con factores ambientales. El tipo difuso o infiltrativo presenta la misma incidencia en ambos sexos, es más común en grupos de edad más jóvenes y tiene un peor pronóstico que el tipo intestinal.

Ha habido una disminución mundial en la incidencia del tipo intestinal en las últimas décadas, que es paralela a la disminución general en la incidencia de cáncer gástrico (21). Por el contrario, la disminución en el tipo difuso ha sido más gradual. Como resultado, el tipo difuso ahora representa aproximadamente el 30 por ciento del carcinoma gástrico en algunas series reportadas (21).

La tabla I recoge un resumen de la incidencia y mortalidad del cáncer gástrico en España y la tabla II un resumen de la epidemiología.

CÁNCER GÁSTRICO FAMILIAR

Existen antecedentes familiares de cáncer gástrico hasta en el 8-19 % de los afectados y su frecuencia es mayor en pacientes menores de 50 años.

TABLA I
INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER EN ESPAÑA

Orden	Incidencia	Mortalidad
1.º	Colorrectal	Pulmón
2.º	Próstata	Colorrectal
3.º	Mama	Páncreas
4.º	Pulmón	Mama
5.º	Vejiga	Próstata
6.º	Linfoma de Hodgkin	Hígado
7.º	Cabeza y cuello	Vía biliar
8.º	Páncreas	Estómago
9.º	Estómago	--

Fuente: elaboración propia.

TABLA II
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL CÁNCER GÁSTRICO

<i>Características epidemiológicas del cáncer gástrico</i>	
<i>Edad</i>	> 65 años, aumentando en jóvenes
<i>Sexo</i>	hombre/mujer = 2/1 (1/1 en tipo difuso)
<i>Raza</i>	Asiáticos
<i>Zona geográfica, mundial</i>	Asia oriental, Europa del este y central, Polinesia y América Latina
<i>Zona geográfica, España</i>	Norte e interior, Castilla y León y Galicia
<i>Histología</i>	Adenocarcinoma (90-95 %)
<i>Localización</i>	Disminuyen distales; aumentan proximales
<i>Intestinal de Lauren (70 %)</i>	Hombres, edad avanzada, zonas de alto riesgo
<i>Difuso de Lauren (30 %)</i>	Ambos sexos, jóvenes y familiar

Fuente: elaboración propia.

Los familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico tienen un riesgo 2-3 veces superior al de la población general de desarrollar la neoplasia.

Podemos agrupar el cáncer gástrico familiar en tres bloques (Tabla III):

1. Cáncer gástrico intestinal familiar.
2. Cáncer gástrico difuso hereditario.
3. Síndromes hereditarios o familiares con mayor riesgo de cáncer gástrico.

CÁNCER GÁSTRICO INTESTINAL FAMILIAR

Se trata de una agregación familiar de cáncer gástrico intestinal de Lauren de la que se desconoce la mutación germinal causal (22).

Los *criterios que lo definen* son uno u otro de los siguientes (22):

- Dos o más familiares de primer o segundo grado diagnosticados de cáncer gástrico de tipo intestinal, con al menos un afecto antes de los 50 años.
- Tres o más familiares de primer o segundo grado diagnosticados de cáncer gástrico de tipo intestinal independientemente de la edad.

El cribado incluye la realización de gastroscopia en familiares sanos a partir de los 40 años o 5 años antes

TABLA III
SÍNDROMES ASOCIADOS CON CÁNCER GÁSTRICO FAMILIAR

Nombre del síndrome	Tipo de herencia	Gen mutado (cromosoma)	Riesgo de cáncer gástrico	Cánceres asociados	Fenotipo característico
Cáncer gástrico intestinal familiar		Desconocido			
Cáncer gástrico difuso hereditario	AD	<i>CDH1</i> (16q22.1)	70 % (hombres) y 56 % (mujeres)	Gástrico, mama, colorrectal y prostático	<i>International Gastric Cancer Linkage Consortium</i>
Poliposis colónica familiar	AD	<i>APC</i> (5q21-q22)	0,5-2 %	Colon, hepatoblastoma duodenal, pancreático, tiroideo, biliar y cerebral	Presencia de cientos de adenomas colorrectales
Síndrome de Peutz-Jeghers	AD	<i>STK11</i> (19p13.3)	29 %	Mama, colon, páncreas, estómago y ovario	Pigmentación mucocutánea, dos o más hamartomas gastrointestinales, historia familiar de síndrome de Peutz-Jeghers
Poliposis juvenil	AD	<i>SMAD4</i> , <i>BMPRIA</i> o <i>ENG</i>	21 %	Colon y estómago	Múltiples pólipos hamartomatosos en el tracto digestivo
Síndrome de Lynch	AD	Genes del sistema de reparación del ADN (<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> y <i>EPCAM</i>)	6-13 %	Colorrectal, endometrio, ovario, estómago, vía biliar, intestino delgado, páncreas, uréter y pelvis renal y SNC	Criterios de Bethesda y Ámsterdam II
Síndrome de cáncer de mama y ovario familiar	AD	<i>BRCA 1</i> y <i>2</i> (17q21 y 13q13.1)	2,6-5,5 %	Mama y ovario, próstata, mama masculina, melanoma, páncreas y estómago	No fenotipo característico
Síndrome de Li-Fraumeni	AD	p53 (17p13)	2,8 %	Mama, cerebro, adrenocortical y sarcoma	Criterios de Chompret

AD: autosómico dominante; SNC: sistema nervioso central.
Fuente: elaboración propia.

de la edad del familiar afecto más joven, con detección y erradicación de *H. pylori* si se confirma la gastritis por dicha bacteria. No existe consenso en la conveniencia de gastroscopias periódicas ni en el intervalo entre ellas.

El tratamiento profiláctico, la gastrectomía, no se recomienda de forma generalizada.

CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITARIO

Esta entidad representa entre el 1-3 % de todos los cánceres gástricos, un 30 % de los casos familiares y hasta un 40 % de los cánceres gástricos difusos hereditarios (23).

El patrón de herencia es autosómico dominante y en el 30-40 % de los casos está asociado a mutaciones ger-

minales en el gen supresor de tumores que codifica la proteína e-cadherina (CDH1) localizado en el cromosoma 16q22.1 (23). Se han identificado más de 120 mutaciones germinales distintas de *CDH1* sin que ninguna prediga diferentes fenotipos clínicos (24). La mutación conduce a la pérdida de adhesión celular, lo que favorece la proliferación, invasión y metástasis.

En el otro 60-70 % de familias en las que no se identifica una mutación en el gen *CDH1*, los genes que se han identificado como implicados son *CTNNA1* (5q31.2) (25), que codifica la proteína alfa-E-catenina, *MAP3K6* (24), *DOTIL*, *FBXO24*, *PRSSI*, *MSR1* e *INSR*.

Los criterios que definen al cáncer gástrico difuso hereditario de acuerdo con el International Gastric Cancer Linkage Consortium, actualizados en 2015, son (26):

- Criterios establecidos:
 - Familias con dos o más individuos de primer o segundo grado con cáncer gástrico a cualquier edad, al menos uno de ellos de tipo difuso.
 - Pacientes con cáncer gástrico difuso diagnosticado antes de los 40 años.
 - Antecedentes personales o familiares de primer o segundo grado de cáncer gástrico difuso y cáncer de mama lobulillar, alguno de ellos diagnosticado antes de los 50 años.
- Criterios de sospecha:
 - Cáncer de mama lobular bilateral o dos casos de cáncer de mama lobular diagnosticados antes de los 50 años.
 - Antecedentes personales o familiares de labio leporino o paladar hendido y antecedentes familiares de cáncer gástrico difuso.
 - Células en anillo de sello *in situ* o propagación pagetoide de las células en anillo de sello.

En familias que cumplan alguno de los criterios establecidos está indicado estudiar las mutaciones germinales en el gen *CDH1* y en aquellos con algún criterio de sospecha se debe considerar. Para realizar una adecuada evaluación es esencial disponer del informe patológico de los casos confirmados de cáncer gástrico y conocer el tipo de Lauren.

Un 30 % de las familias que cumplen los criterios tienen mutaciones en la línea germinal en el gen *CDH1* y el valor predictivo positivo de dichos criterios clínicos es del 14 % y la sensibilidad del 89 % (27). Además, los pacientes que cumplen los criterios clínicos de cáncer gástrico difuso hereditario y son portadores de mutación en *CDH1* presentan peor supervivencia que aquellos en los que no se identifican mutaciones en *CDH1* (27). Por ello, la identificación de la mutación de *CDH1* en la línea germinal tiene implicaciones en el manejo de pacientes con cáncer y familiares en riesgo.

Un estudio analizó una serie larga de portadores de mutaciones en *CDH1* y objetivó un riesgo acumulado a los 80 años de cáncer gástrico del 70 % en hombres y del 56 % en mujeres, y de cáncer de mama en mujeres,

fundamentalmente lobulillar, del 42 % (28). También se ha establecido un potencial riesgo incrementado de cáncer colorrectal y prostático (28).

De este modo, aunque la mayoría de los pacientes asintomáticos portadores de una mutación germinal en *CDH1* no tienen lesiones macroscópicas en las exploraciones endoscópicas, en las piezas quirúrgicas se objetivan focos intramucosos de carcinoma gástrico difuso, habitualmente múltiples (29).

La gastrectomía total profiláctica está indicada en mayores de 20 años o 5 años antes de la edad al diagnóstico de cáncer gástrico en el familiar afecto más joven (29). Esta cirugía tiene un gran impacto clínico y psicológico y está asociada con morbilidad por lo que solo se debe realizar en centros con amplia experiencia (más de 25 gastrectomías/año y mortalidad inferior al 5 %).

El consejo genético en portadores de mutación germinal se debe iniciar a los 18-20 años de edad y se recomienda como *cribado* (29):

- Endoscopia digestiva alta en pacientes que no optan por la gastrectomía profiláctica, con variantes de significado incierto, y en los que no se ha podido identificar la mutación germinal. La prueba debe incluir biopsia de todas las anomalías mucosas, biopsias seriadas, unas 30 biopsias aleatorias, 6 de cada región (antro, incisura, cuerpo, *fundus* y cardias), así como la detección y erradicación de *H. pylori*.
 - Edad de inicio:
 - 20 años o 5 años antes de la edad de diagnóstico del familiar con cáncer gástrico más joven en pacientes con mutación conocida y que rechazan la gastrectomía.
 - A partir de los 40 años o 5 años antes de la edad del familiar afecto más joven en los casos con criterios clínicos sin mutación patogénica identificada.
 - Periodicidad: cada 6-12 meses.
- Exploración mamaria, resonancia mamaria y mamografía anual a partir de los 30 años en mujeres portadoras de mutación germinal en *CDH1*, de manera similar a las portadoras de mutación en *BRCA1-2*. No se sabe si estas pruebas son suficientes para prevenir las muertes por cáncer de mama o si la cirugía profiláctica es más segura en este sentido.
- Colonoscopia en familias con mutación conocida y antecedentes familiares de cáncer colorrectal:
 - Edad de inicio: a partir de los 40 años o 10 años antes del familiar afecto más joven.
 - Periodicidad: cada 3-5 años.

SÍNDROMES HEREDITARIOS O FAMILIARES CON MAYOR RIESGO DE CÁNCER GÁSTRICO

El cáncer gástrico también está asociado con una amplia variedad de síndromes familiares y alteracio-

nes genéticas asociados con cáncer como la poliposis adenomatosa familiar y la poliposis juvenil (gen *APC*), Peutz-Jeghers (*LKB1/STK11*), el síndrome de Lynch (*MSH2*), el cáncer de mama y ovario familiar (*BRCA1*), el síndrome de Li-Fraumeni (p53, *ATM5*) (30).

En todos ellos el tipo de cáncer gástrico más frecuente es el intestinal.

Adenocarcinoma gástrico asociado con poliposis

Existe una variedad rara denominada *adenocarcinoma gástrico con poliposis proximal* en el estómago que se asocia con riesgo elevado de cáncer gástrico de tipo intestinal, poliposis de glándulas fúndicas con áreas de displasia o adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal restringido al estómago proximal y sin evidencia de poliposis duodenal ni colónica. La herencia es autosómica dominante, con penetrancia incompleta y podría tratarse de una variante fenotípica de poliposis adenomatosa familiar con mutaciones en el gen *APC* (31). Se han observado grandes deleciones de la región promotora 1B del gen *APC* en familias con fenotipos de poliposis adenomatosa familiar clásica que también desarrollaron pólipos en las glándulas fúndicas y cánceres gástricos, lo que demuestra que esta región del promotor de *APC* es de particular importancia en el desarrollo de neoplasias gástricas.

Este síndrome ocasiona una poliposis gástrica florida, habitualmente > 100 pólipos, < 10 mm en el cuerpo y *fundus* gástrico y respetando el antro, píloro y duodeno. La histología incluye áreas de displasia y ocasionalmente pólipos hiperplásicos y adenomatosos.

Los *criterios diagnósticos* son (32):

- Poliposis gástrica de cuerpo o *fundus* sin evidencia de poliposis colorrectal o duodenal y > 100 pólipos tapizando el estómago proximal en el caso índice o > 30 pólipos en un familiar de primer grado de un paciente y predominio de pólipos fúndicos, algunos con displasia y un familiar con pólipos fúndicos displásicos o cáncer gástrico, y
- Patrón de transmisión autosómico dominante.

El manejo no está bien establecido y el riesgo de cáncer gástrico durante la vida es desconocido. Se deben individualizar riesgos/beneficios de la gastrectomía profiláctica y cribado endoscópico, teniendo en cuenta el riesgo de cáncer gástrico de cada familia (32).

La *poliposis colónica familiar (PAF)* es un síndrome caracterizado por la presencia de cientos de adenomas colorrectales, con un riesgo casi del 100 % de presentar cáncer colorrectal a una edad temprana si no se realiza colectomía profiláctica.

Su patrón de herencia es autosómico dominante y está asociado con mutaciones germinales en el gen *APC* (cromosoma 5q21-q22) en más del 50 % de los casos.

El riesgo estimado de cáncer gástrico es de 0,5-2 % y se asocia a un amplio espectro de tumores extracoló-

nicos (hepatoblastoma, adenocarcinoma duodenal, pancreático, tiroideo, de vía biliar y cerebral).

La sospecha diagnóstica se basa en dos fenotipos, la forma clásica, caracterizada por más de 100 adenomas a lo largo de todo el colon y la forma atenuada, con entre 10 y 99 adenomas.

El cribado de cáncer gástrico en este síndrome está reservado para aquellos pacientes con historia familiar de dicho tumor mediante gastroscopia cada 3-5 años, sin que esté establecida la edad de inicio (33). Dada la baja prevalencia de cáncer gástrico, solo está indicada la toma de biopsias/polipectomía de aquellos pólipos gástricos que muestren cambios sugestivos de malignidad, especialmente los de antro (33).

El *síndrome de Peutz-Jeghers (LKB1/STK11)* se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos a lo largo del tracto digestivo e hiperpigmentación mucocutánea.

El patrón de herencia es autosómico dominante y en el 70 % se identifica una mutación germinal en el gen supresor de tumores *STK11* (también conocido como *LKB1*) localizado en el cromosoma 19p13.3.

El riesgo acumulado de desarrollar un cáncer a los 70 años es del 85-90 %. Las neoplasias más comunes son el cáncer de mama y de colon, seguidas del cáncer de páncreas, estómago y ovario. El riesgo estimado de cáncer gástrico es del 29 % (34).

Los *criterios que establecen el diagnóstico* son dos o más de los siguientes (34):

- Pigmentación mucocutánea.
- Dos o más hamartomas gastrointestinales de tipo Peutz-Jeghers.
- Historia familiar de síndrome de Peutz-Jeghers.

Para el cribado del cáncer gástrico se recomienda una exploración basal a los 8 años. Si hay pólipos, continuar cada 3 años y si no, reiniciar el cribado endoscópico a los 18 años con una periodicidad cada 3 años.

La *poliposis juvenil* es un síndrome caracterizado por múltiples pólipos hamartomatosos en el tracto digestivo (principalmente en el colon y el estómago) y un riesgo aumentado de cáncer gastrointestinal. Se trata del síndrome hamartomatoso más común, con una incidencia de 1/100 000 nacidos.

El patrón de herencia es autosómico dominante y en el 50 % de los casos se asocia a mutación germinal en los genes *SMAD4*, *BMPRIA* o *ENG* relacionados con la vía de señalización del factor de crecimiento transformador beta (TGF-beta).

El riesgo acumulado de cáncer gástrico es del 21 % (35) y la histología puede ser intestinal o difusa.

Los criterios que establecen el diagnóstico son al menos uno de los siguientes (35):

- Cinco o más pólipos juveniles en el colon.
- Múltiples pólipos juveniles a lo largo del tracto gastrointestinal.
- Cualquier número de pólipos juveniles en paciente con historia familiar de poliposis juvenil.

Para el cribado de cáncer gástrico se recomienda la realización de gastroscopia cada 1-3 años, comenzando a los 15 años.

Adenocarcinoma gástrico asociado a síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario sin poliposis se asocia a un incremento en el riesgo de cáncer colorrectal y con menos frecuencia, a otras neoplasias, principalmente de endometrio, y también de ovario, estómago, vía biliar, intestino delgado, páncreas, uréter y pelvis renal, así como a cáncer de piel (tumores sebáceos, en la variante síndrome de Muir-Torre) y de tumores del sistema nervioso central (glioblastomas y astrocitomas, en la variante síndrome de Turcot).

El patrón de herencia es autosómico dominante, causado por mutaciones a nivel germinal en alguno de los genes del sistema de reparación del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* y *EPCAM*) que ocasiona la presencia de inestabilidad de microsatélites y la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen afecto.

El riesgo de cáncer gástrico se estima en un 6-13 %, con una edad media al diagnóstico de 56 años (36).

Los criterios de Ámsterdam I son muy estrictos (< 40 % de las familias los cumplen) e inicialmente no consideraban el cáncer gástrico. Actualmente se aplican más los criterios revisados de Bethesda para establecer en qué pacientes con cáncer colorrectal se debería realizar el estudio genético.

Criterios de Ámsterdam II:

1. Tres o más familiares con cánceres confirmados asociados con síndrome de Lynch (colorrectal, endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de los cuales debe ser familiar en primer grado de los otros dos; debe excluirse PAF.
2. Afectación por cáncer colorrectal de al menos dos generaciones.
3. Uno o más casos de cáncer diagnosticados antes de los 50 años.

Criterios de Bethesda:

1. Individuos con cáncer en familias que cumplen los criterios de Ámsterdam.
2. Individuos con dos cánceres relacionados con síndrome de Lynch, incluyendo cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico o cánceres extracolónicos asociados (endometrio, ovario, estómago, hepatobiliar, intestino delgado, carcinoma de células transicionales de pelvis renal o uréter).
3. Individuos con cáncer colorrectal y un familiar de primer grado con cáncer colorrectal y/o cáncer extracolónico relacionado con síndrome de Ly-

nch y/o adenoma colorrectal; uno de los cánceres diagnosticado antes de los 45 años*, y el adenoma diagnosticado antes de los 40 años.

4. Individuos con cáncer colorrectal o endometrial diagnosticado antes de los 45 años*.
5. Individuos con cáncer colorrectal derecho y patrón indiferenciado (sólido/cribiforme) diagnosticado antes de los 45 años.
6. Individuos con cáncer colorrectal de células en anillo de sello diagnosticado antes de los 45 años*.
7. Individuos con adenomas diagnosticados antes de los 40 años.

* Se conocen como *Criterios de Bethesda modificados* cuando la edad pasa de 45 a 50 años.

El cribado del cáncer gástrico no está bien establecido y el endoscópico se aconseja en países con alta prevalencia de esta neoplasia, así como en familias con al menos un familiar con cáncer gástrico. La edad de inicio son los 30-35 años y la periodicidad de 1 a 3 años (37).

Adenocarcinoma gástrico asociado a síndrome de cáncer de mama y ovario familiar

Se trata de un síndrome con un riesgo aumentado de cáncer de mama y ovario y de otras neoplasias, incluyendo en próstata, mama en varones, páncreas, estómago y melanoma. El riesgo de cáncer gástrico es de 2,6-5,5 % (38) y la histología del cáncer gástrico puede ser intestinal o difusa.

El patrón de herencia es autosómico dominante asociado con mutaciones en los genes *BRCA 1* y *2*.

No existe consenso en el cribado del cáncer gástrico. Algunos autores recomiendan la realización de gastroscopia cada 2-3 años en pacientes con historia familiar de cáncer gástrico.

Adenocarcinoma gástrico asociado a síndrome de Li-Fraumeni

Se trata de un síndrome raro asociado a un riesgo incrementado de múltiples tumores primarios a una edad temprana.

El patrón de herencia es autosómico dominante y el 50-70 % de los individuos son portadores de una mutación germinal en el gen supresor de tumores *TP53* localizado en el cromosoma 17p13.

Las cuatro neoplasias principales son el cáncer de mama, cerebro, glándula adrenocortical y sarcoma (representan el 80 % de los casos). Otras neoplasias menos frecuentes son la leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de páncreas y de estómago. La frecuencia de cáncer gástrico es de 2,8 % (39) y la histología intestinal (70 % de los casos) o difusa (30 %).

El diagnóstico se establece con alguno de los *criterios de Chompret* que incluyen (40):

- Individuo con:
 - Tumor del espectro del síndrome de Li-Fraumeni diagnosticado antes de los 46 años (sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, cáncer de mama en mujer premenopáusica, tumor cerebral, carcinoma adrenocortical, leucemia o cáncer broncoalveolar), y
 - Al menos un familiar de primer o segundo grado con algún tumor del espectro del síndrome (excepto cáncer de mama si el probando ha tenido un cáncer de mama) antes de los 56 años o con múltiples tumores.
- Individuo con múltiples tumores (excepto tumores múltiples de mama), dos de los cuales sean del espectro del síndrome, alguno diagnosticado antes de los 46 años.
- Individuo con un carcinoma adrenocortical o tumor de plexos coroides, independientemente de la historia familiar.

El cribado de cáncer gástrico está indicado si hay casos en la familia, se comienza en función de la edad de presentación del cáncer gástrico en el familiar afecto y se realiza con una periodicidad de cada 2 a 3 años.

CORRESPONDENCIA:
 Paula Jiménez Fonseca
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital Universitario Central de Asturias
 Av. Roma, s/n.
 33011 Oviedo
 e-mail: palucaji@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993;55(6):891-903.
2. Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, Marcos-Gragera R, Chirlaque MD, Quirós JR, et al. Supervivencia de Cáncer en España, 2002-2013. *Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)*; 2019. Disponible en: <http://redcan.es/redcan.org/es/page3f38.html?id=21&title=estadisticas>
3. Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? *J Clin Gastroenterol* 2012;46(9):804-6.
4. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer* 1990;62(1):136-1.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2):106-30.
6. Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF Jr, Correa P, Rosenberg, Rabkin CS. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA* 2010;303(17):1723-8.
7. Correa P. Gastric cancer: two epidemics? *Dig Dis Sci* 2011;56(5):1585-6.
8. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics 2020. *Ca Cancer J Clin* 2020;70:7-30.
9. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144(8):1941-53.
10. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009;125(3):666-73.
11. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer Survival and Incidence From the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2003;8(6):541-52.
12. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Reina JJ, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). *Clin Transl Oncol* 2020 [Epub ahead of print].
13. Custodio A, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Sánchez ML, Viudez A, Hernández R, et al. Nomogram-based prediction of survival in patients with advanced oesophago-gastric adenocarcinoma receiving first-line chemotherapy: a multi-center prospective study in the era of trastuzumab. *Br J Cancer* 2017;116(12):1526-35.
14. Correa P, Haenszel W, Tannenbaum S. Epidemiology of gastric carcinoma: review and future prospects. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982;62:129-34.
15. Wong BC, Ching CK, Lam SK, Li ZL, Chen BW, Li YN, et al. Differential north to south gastric cancer-duodenal ulcer gradient in China. China Ulcer Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13(10):1050-7.
16. Aragonés N, Izarzugaza MI, Ramos M, Chirlaque MD, Almar E, Martínez C. Trends in oesophago-gastric cancer incidence in Spain: analysis by subsite and histology. *Ann Oncol* 2010;21(3):iii69-iii75.
17. Aguilar I, Compés L, Feja C, Rabanaque MJ, Martos C. Gastric cancer incidence and geographical variations: the influence of gender and rural and socioeconomic factors, Zaragoza (Spain). *Gastric Cancer* 2013;16(2):245-53.
18. Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(3):250-60.
19. Correa P. The epidemiology of gastric cancer. *World J Surg* 1991;15:228-34.
20. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968;40(1):43-68.
21. Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, Haraguchi Y, Saku M, Sugimachi K, et al. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;72:424.
22. Setia N, Clark JW, Duda DG, Hong TS, Kwak EL, Mullen JT, et al. Familial Gastric Cancers. *Oncologist* 2015;20(12):1365-77.
23. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 2015;16(2):e60-70.
24. Majewski IJ, Kluij I, Cats A, Scerri TS, de Jong D, Kluijn RJ, et al. An alpha-E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 2013;229:621-9.
25. Gaston D, Hansford S, Oliveira C, Nightingale M, Pinheiro H, Macgillivray C, et al. Germline mutations in MAP3K6 are associated with familial gastric cancer. *PLoS Genet* 2014;10(10):e1004669.
26. Moreira L, Castells A. Surveillance of patients with hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30:923-35.
27. Van der Post RS, Vogelaar IP, Manders P, van der Kolk LE, Cats A, van Hest LP, et al. Accuracy of Hereditary Diffuse Gastric Cancer Testing Criteria and Outcomes in Patients With a Germline Mutation in CDH1. *Gastroenterology* 2015;149(4):897-906.
28. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncol* 2015;1:23-32.
29. Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, Petersen BT, Burgart LJ, Guilford PJ, et al. Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated. *Cancer* 2001;92:181-7.
30. Stoffel EM. Heritable Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45:509-27.
31. Li J, Woods SL, Healey S, Beesley J, Chen X, Lee JS, et al. Point mutations in exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and

- proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet* 2016;98(5):830-42.
32. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, Schrader KA, Healey S, Kaurah P, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012;61:774-9.
 33. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008;57:704-13.
 34. Van Lier MG, Westerman AM, Wagner A, Looman CW, Wilson JH, de Rooij FW, et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2011;60:141-7.
 35. Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF, Ringold J, Larsen-Haidle J, Merg A, et al. The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations. *J Med Genet* 2004;41:484-91.
 36. Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA* 2006;296:1479-87.
 37. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62:812-23.
 38. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1365-72.
 39. Corso G, Pedrazzani C, Marrelli D, Pinto E, Roviello F. Familial gastric cancer and Li-Fraumeni syndrome. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010;19:377-81.
 40. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E, et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009;27:e108-9.

Etiopatogenia y biología molecular del cáncer gástrico

A. DÍAZ-SERRANO, A. MÉRIDA-GARCÍA, Y. LÓPEZ, T. DE PORTUGAL

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Zamora. Zamora

RESUMEN

La mayoría de los cánceres gástricos son esporádicos y solo el 1-3 % son hereditarios, aunque existe agregación familiar en el 10 % de los casos. En la etiopatogenia del cáncer gástrico desempeña un papel importante la interacción entre factores ambientales, genéticos y epigenéticos. Entre los factores ambientales destacan la infección por *Helicobacter pylori*, la dieta y el tabaco, entre otros. En los últimos años se han publicado diversas clasificaciones moleculares del cáncer gástrico, destaca la clasificación de *The Cancer Genome Atlas* en la que se diferencian cuatro subtipos moleculares (inestabilidad de microsatélites, virus de Epstein-Barr, inestabilidad cromosómica, genómicamente estable). Actualmente ninguna clasificación molecular presenta aplicabilidad directa en la práctica clínica. Sin embargo, el mayor conocimiento de la etiopatogenia y la biología molecular del cáncer gástrico establecen las bases para la estratificación de los pacientes y el desarrollo racional de terapias dirigidas en distintos grupos de pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico. Etiopatogenia. *Helicobacter pylori*. Clasificación molecular. TCGA.

ABSTRACT

Most gastric cancers are sporadic and only 1-3 % are hereditary, although there is family aggregation in 10 % of cases. The interaction between environmental, genetic and epigenetic factors plays an important role in the etiopathogenesis of gastric cancer. Environmental factors include Helicobacter pylori infection, diet and tobacco, among others. In recent years, several molecular classifications of gastric cancer have been published, highlighting the classification of The Cancer Genome Atlas, in which four molecular subtypes are differentiated (microsatellite instability, Epstein-Barr virus, chromosomal instability, genomically stable). To date molecular classification of gastric cancer does not have direct applicability in clinical practice. However, the better knowledge of the pathogenesis and molecular biology of gastric cancer establishes the basis for stratification of patients and the rational development of targeted therapies in different groups of patients.

KEYWORDS: Gastric cancer. Etiopathogenesis. *Helicobacter pylori*. Molecular classification. TCGA.

ETIOPATOGENIA DEL CÁNCER GÁSTRICO

En la etiopatogenia del cáncer gástrico (CG) desempeña un papel importante la interacción entre factores ambientales, genéticos y epigenéticos. La mayoría de cánceres gástricos son esporádicos. Solo el 1-3 % son verdaderos cánceres hereditarios o familiares, agregados principalmente en torno a tres síndromes con he-

rencia autosómica dominante: el síndrome de CG hereditario difuso, el síndrome de CG intestinal familiar y el síndrome de adenocarcinoma gástrico y poliposis gástrica proximal. Sin embargo, se describe agregación familiar en aproximadamente el 10 % de los casos de CG. En algunas familias esta agregación podría ser explicada por la existencia de factores de riesgo exógenos compartidos, y en otras, por la existencia de una

predisposición genética según un patrón de transmisión autosómico recesivo y/o por la existencia de polimorfismos genéticos y factores epigenéticos asociados a un aumento en la susceptibilidad al CG.

Se ha reconocido que los factores de riesgo, la distribución geográfica y la edad de aparición del adenocarcinoma gástrico difieren según el tipo histológico de acuerdo con la clasificación de Lauren (intestinal frente a difuso) y según la localización anatómica del tumor (unión gastroesofágica, estómago proximal o cardias frente a estómago distal). El adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal es el tipo histológico más frecuente. Estos tumores se caracterizan por formar estructuras glandulares de diferente grado de diferenciación, y aparecen de manera habitual en el seno de mucosas con metaplasia intestinal. Los carcinomas difusos se caracterizan por la pérdida de adhesiones intercelulares y están constituidos por células neoplásicas pobremente cohesionadas que infiltran la pared gástrica de manera difusa con escasa o nula formación de glándulas. En el caso del subtipo intestinal, Correa y cols. han postulado un modelo de progresión desde tejido normal hacia gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia, y eventualmente a adenocarcinoma, en relación con la exposición a diversos factores de riesgo (1) (Tabla I). Asociadas a esta cascada de lesiones precursoras se han descrito distintas alteraciones en oncogenes, genes supresores de tumores, reguladores del ciclo celular y alteraciones epigenéticas, como las alteraciones en *K-RAS*, *c-MET*, *TP53*, *APC*, *CDKN1B* y alteraciones en la vía de Wnt/ β -catenina, entre otras. En el caso del subtipo histológico difuso, no se describen claramente lesiones precancerosas precursoras, y desempeña un papel primordial la pérdida de expresión del gen de adhesión celular E-cadherina (*CDH1*) (2).

TABLA I
FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS ASOCIADOS
A CÁNCER GÁSTRICO

<i>Nutricionales</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Dieta rica en sal • Dieta rica en nitratos • Baja ingesta de vitaminas A y C • Alimentos en salazón o curados • Escasa refrigeración de los alimentos
<i>Consumo de tabaco</i>
<i>Obesidad</i>
<i>Infección por Helicobacter pylori</i>
<i>Infección por virus de Epstein-Barr</i>
<i>Exposición a radiación ionizante</i>
<i>Cirugía previa por úlcera gástrica benigna</i>

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA NO ASOCIADA A SÍNDROMES HEREDITARIOS

Se han identificado algunos polimorfismos genéticos asociados a CG, como los de interleucina 1 beta (IL-1 β) e interferón gamma (IFN- γ), implicados en el efecto proinflamatorio y virulencia de la infección por *H. pylori*, así como en el gen de la metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) (3-5). La asociación del grupo sanguíneo A con el cáncer gástrico también sugiere la existencia de factores genéticos ligados no identificados (6). La predisposición familiar a gastritis crónica atrófica, como precursor del adenocarcinoma gástrico, se ha asociado al CG, con un patrón de herencia autosómica recesiva con una penetrancia incompleta según la edad y la expresión en la madre (7).

INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

El *H. pylori* fue reconocido por la International Agency for Research on Cancer (IARC) como un carcinógeno en humanos en 1994. También se reconoció la infección por esta bacteria como un factor necesario pero no suficiente para el desarrollo del adenocarcinoma gástrico. Es una infección común que afecta al 74 % de los individuos de edad media en los países desarrollados y al 58 % en los países en vías de desarrollo. La evidencia que soporta la relación causal entre la infección por *H. pylori* y el CG la encontramos en diversos estudios ecológicos, estudios de casos y controles y estudios de cohortes prospectivos (8-10). Forman y cols. realizaron el análisis conjunto de tres estudios prospectivos, en el que se objetiva que el riesgo de CG tras la infección por *H. pylori* aumenta significativamente con la duración del seguimiento, con un incremento del riesgo de casi 9 veces tras 15 años o más (11). En el metaanálisis publicado por el Helicobacter and Cancer Collaborative Group, en el que se incluyeron 12 estudios prospectivos que sumaban 1228 cánceres y 3406 controles, la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de adenocarcinoma gástrico en 2,36 veces (IC 95 % 1,98-2,81). Este aumento de riesgo se produce solo en tumores no cardiales y es mayor cuanto mayor es el tiempo de infección, que se incrementa en 5,9 veces en los casos en los que la infección fue documentada más de 10 años antes del diagnóstico de CG (12).

Epidemiológicamente los países con mayor incidencia de CG son también los de mayor incidencia de infección por *H. pylori*, y se ha documentado cómo en los países desarrollados el descenso en la incidencia de infección por *H. pylori* va seguido por una caída en la incidencia de CG (13,14). Estudios recientes de la IARC indican que el 90 % de los CG no cardiales son causados por la infección por *H. pylori* (15). Múltiples ensayos han investigado el papel de la erradicación del *H. pylori*

en la incidencia de cáncer gástrico. En un metaanálisis que incluye 6 ensayos clínicos aleatorizados, se estima un riesgo relativo de 0,66 (IC 95 %, 0,46-0,95) cuando se compara la incidencia de CG entre 3294 individuos sanos asintomáticos con infección documentada por *H. pylori* que recibieron terapia con inhibidores de la bomba de protones y antibióticos frente a 3203 individuos que recibieron placebo o no tomaron ningún tratamiento. Ello implica una reducción relativa del riesgo de cáncer gástrico del 34 % (16).

El adenocarcinoma esporádico de tipo intestinal se desarrolla a través de una secuencia conocida de lesiones precursoras que son inducidas por la infección por *H. pylori*. Esta infección provoca la aparición de gastritis atrófica y posteriormente metaplasia intestinal, lo que conlleva un aumento en el riesgo relativo de desarrollar adenocarcinoma gástrico, que es 1,7 veces mayor en los casos de atrofia moderada, 4,9 veces superior en los de atrofia severa y 6,4 veces en los de metaplasia intestinal (siempre referidos a la población no infectada) (17).

Se ha secuenciado el genoma completo del *H. pylori* y se ha demostrado la existencia de secuencias específicas comunes a distintas cepas del germen, aunque no todas las cepas tienen el mismo potencial carcinogénico. Por ejemplo, en humanos la infección por cepas Cag-A (+) está relacionada con una mayor prevalencia de gastritis atrófica y unos mayores niveles de inmunoglobulina (Ig) G anti-*H. pylori* que la infección por cepas Cag-A (-) (18). Asimismo, el *H. pylori* produce una citotoxina vacuolizante denominada Vac-A (19). Teóricamente todas las cepas de *H. pylori* producen Vac-A, sin embargo, hay diferentes variantes con diversa capacidad vacuolizante debido a la existencia de polimorfismos. Dentro de los genotipos identificados, las cepas de *H. pylori* Vac-A s1 y m1 son las que mayormente se han observado en CG (20-22). De esta forma, en algunos países se ha comprobado que las áreas con mayor riesgo de cáncer gástrico son también las de mayor frecuencia de genotipos Cag-A (+) y Vac-A s1 y m1 en las cepas de *H. pylori* aisladas (21).

El efecto carcinogénico viene determinado por el estrés oxidativo que provoca la infección por *H. pylori* en la mucosa gástrica y, dado que este microorganismo se localiza en el moco que recubre el epitelio gástrico normal y no en el de las zonas con metaplasia intestinal donde se origina habitualmente la neoplasia, es necesaria asimismo la presencia de carcinógenos solubles en la luz gástrica para el desarrollo de la neoplasia. En las células inflamatorias y de la lámina propia en los casos de gastritis es posible detectar la sintetasa de óxido nítrico inducible (iNOS). El óxido nítrico es necesario para la renovación de las células más profundas del epitelio foveolar y de los folículos linfoides. En la mucosa precancerosa, iNOS migra hacia zonas más superficiales del epitelio foveolar donde se puede producir daño en el ADN celular. El aumento del pH gástrico en los casos de gastritis atrófica producido

por *H. pylori* puede modificar aún más los carcinógenos externos o internos a este nivel. La transformación de nitritos en óxido nítrico (NO) produce trióxido de dinitrógeno (N₂O₃), que forma nitrosotioles y nitrosaminas, compuestos ambos que están reconocidos como carcinógenos gástricos en modelos experimentales. Esta transformación es inhibida por la presencia de antioxidantes como el ácido ascórbico, lo que explicaría su papel preventivo del cáncer gástrico. De cualquier manera, el *H. pylori* interfiere con esta acción antioxidante del ácido ascórbico al disminuir su concentración gástrica (23,24). De esta forma, la inflamación inducida por *H. pylori* conduce a un estado de estrés oxidativo que aumenta las posibilidades de daño del ADN y de mutaciones somáticas (25).

Por otro lado, independientemente de los efectos de la inflamación, *H. pylori* causa inestabilidad genómica, directamente mediante daño genético e indirectamente mediante una serie de alteraciones epigenéticas. En relación con el daño genético, *H. pylori* produce la rotura de la doble cadena del ADN, lo cual se ha visto que puede ser independiente de la respuesta inflamatoria generada y de la expresión o no de factores de virulencia como Vac-A y Cag-A (26). Además, conduce a una alta expresión de citidina deaminasa, enzima que en condiciones fisiológicas solo se encuentra activada en cierta etapa del desarrollo del linfocito, y que se ha implicado en la carcinogénesis de tumores digestivos asociados a procesos inflamatorios mediante la activación del factor de transcripción nuclear NF-κB (27). Sumado a ello, *H. pylori* induce una serie de alteraciones epigenéticas mediante tres mecanismos principales: la modificación de histonas, la hipermetilación de múltiples islotes de CpG, especialmente en sitios de codificación de genes supresores de tumores como *CDH1*, *APC* y *p16*, y la modificación en la expresión de micro-ARN (25,28,29). Muchos de estos eventos con potencial carcinogénico son reversibles tras la erradicación de *H. pylori*, sin embargo, otros de ellos podrían no serlo (30,31).

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Se estima que aproximadamente el 5-10 % de los CG en el mundo se encuentran asociados a la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) (32). Los CG asociados al VEB se caracterizan por la metilación en el promotor de varios genes relacionados con el cáncer, lo que conlleva al silenciamiento de la expresión de dichos genes. Los CG asociados al VEB se caracterizan por localizarse preferentemente en el cardias, presentar infiltración linfocítica, menor prevalencia de metástasis ganglionares y mayor frecuencia de histología difusa (33,34).

DIETA

El consumo elevado y mantenido de irritantes de la mucosa gástrica, como la sal y los nitratos, provoca su

inflamación crónica y gastritis superficial, y podría conducir al desarrollo de una gastritis atrófica (35). En esta situación de atrofia se produce un incremento en el pH gástrico, lo que favorece el crecimiento de bacterias anaerobias que reducen los nitratos a nitritos y, ocasionalmente, pueden formar derivados N-nitroso mutagénicos. Un estudio de cohortes de gran tamaño muestral evidenció que el riesgo de desarrollar un CG es 2,2 veces mayor en los individuos con gastritis atrófica. Además, el riesgo se eleva 1,8 veces si se mantiene un consumo elevado de comidas picantes, y disminuye 0,6 veces si se reduce la ingesta de alimentos salados (35,36).

Por el contrario, una ingesta elevada de frutas y vegetales en la dieta diaria se ha asociado con una reducción en el riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico. Los antioxidantes como los β -carotenos, el α -tocoferol (vitamina E) y el ácido ascórbico (vitamina C) podrían actuar evitando la formación de mutágenos y carcinógenos en el estómago (37), aunque no se conoce con exactitud su papel en la etiología del CG. La dieta rica en fibra parece ejercer un papel protector en el CG. Sin embargo, existen datos contradictorios sobre si este efecto protector se relaciona con todos los tipos de fibra ingeridos y en todos los subtipos histológicos de cáncer gástrico (38).

TABACO Y ALCOHOL

El consumo de tabaco está considerado un agente causal de CG tanto en hombres como en mujeres por la IARC. El riesgo aumenta proporcionalmente con el número de cigarrillos fumados y con la duración del consumo y se reduce de manera progresiva tras su abandono (39). Aproximadamente un 18 % de los casos de adenocarcinoma gástrico pueden atribuirse al consumo de tabaco (40).

La misma IARC descartaba en 1988 el consumo de alcohol como un factor etiológico definitivo para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico. Datos procedentes de un metaanálisis sugieren la ausencia de asociación entre el consumo moderado de alcohol y el CG. Tan solo establecen una leve asociación positiva con el consumo alto de alcohol (> 50 g/día), especialmente en adenocarcinoma gástrico no localizado en el cardias (41). Sin embargo, en la actualidad, no se reconoce claramente el consumo de alcohol como factor de riesgo aislado de CG, aunque sí parece tener un papel potenciador del efecto carcinogénico del tabaco sobre la mucosa gástrica, con un aumento del riesgo relativo de CG de hasta 8,05 en fumadores con alta ingesta alcohólica (IC 95 %, 3,89-16,6) (42).

OBESIDAD

En un metaanálisis de estudios de cohortes, que incluye 9492 casos de CG, la presencia de un índice de masa

corporal (IMC) elevado (definido como ≥ 25 kg/m²) se asocia con un aumento del riesgo de CG de 1,2 veces, y la fuerza de dicha asociación se incrementa a medida que aumenta el IMC (43). Específicamente la obesidad se asocia con un incremento del riesgo de cáncer de cardias, pero no del CG no localizado en el cardias. Esta asociación se confirma en un segundo metaanálisis publicado posteriormente, en el que se incluyen 22 estudios en total (estudios de cohortes y estudios de casos y controles), encontrándose en esta ocasión una mayor fuerza en la asociación con un incremento de al menos el 70 % para CG en la población con sobrepeso/obesidad, explicable por incluir casos de adenocarcinoma de esófago y de cardias (43).

OTROS FACTORES DE RIESGO

Se describe un incremento en el riesgo de CG en el remanente gástrico tras una cirugía gástrica previa, especialmente en pacientes con reconstrucciones Billroth II (gastroeyunostomía) frente a Billroth I (gastroduodenostomía) (44), y en pacientes con mayor intervalo de tiempo desde la cirugía gástrica inicial.

Se ha descrito un incremento del riesgo de CG en supervivientes de tumores germinales, linfoma de Hodgkin y tumores infantiles, tratados con radioterapia subdiafragmática (45).

El consumo regular de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se ha asociado inversamente con el riesgo de adenocarcinoma gástrico distal en estudios retrospectivos, y este efecto protector es mayor en pacientes con infección por *H. pylori*.

BASES MOLECULARES DEL CÁNCER GÁSTRICO

Desde un punto de vista histológico la mayoría de los CG son adenocarcinomas, que pueden subdividirse en difusos o intestinales según la clasificación de Lauren, basada exclusivamente en el estudio mediante microscopía óptica convencional. Por su localización, el CG se divide en proximal o distal. Sin embargo, existe una gran variabilidad en lo referente a características epidemiológicas, etiopatogenia, comportamiento clínico y respuesta al tratamiento entre los diferentes subtipos histológicos y topográficos de CG, lo que pone de manifiesto la gran complejidad biológica de esta patología. Los avances en tecnologías de alto rendimiento como análisis de microarrays y métodos de secuenciación genómica han permitido una mejor caracterización del CG desde el punto de vista etiopatogénico y molecular, que pone de relieve el alto nivel de heterogeneidad intertumoral e intratumoral del CG, en el que cada paciente presenta un perfil genético y molecular particular.

Para mejorar la evolución de los pacientes con CG resulta esencial la búsqueda de marcadores predictivos

de respuesta que guíen el tratamiento sistémico. Los esfuerzos para identificar biomarcadores moleculares en CG han tenido resultados irregulares. Diversas terapias dirigidas frente a dianas moleculares que han demostrado eficacia en otros tipos tumorales, han sido evaluadas o están actualmente bajo investigación para el tratamiento del CG, incluyendo inhibidores de EGFR, MET, VEGF, FGFR y PI3K (46-48). Sin embargo, hasta la fecha, el único biomarcador predictivo de respuesta para una terapia dirigida es la sobreexpresión y/o amplificación de *HER2*, que predice el beneficio del tratamiento con trastuzumab en enfermedad avanzada (49,50). Aunque la aprobación del anticuerpo anti-VEGFR2 ramucirumab ha aumentado el arsenal terapéutico en CG, no existen marcadores predictivos validados que identifiquen qué pacientes pueden beneficiarse de las terapias dirigidas frente a VEGFR (51,52).

Algunos autores han publicado cómo los subtipos histológicos clásicos de CG se corresponden con perfiles de expresión génica diferentes, lo que está permitiendo no solo una mejor caracterización de las neoplasias gástricas y la descripción de nuevos subtipos tumorales, sino también un mejor conocimiento de las alteraciones moleculares principales de cada uno de ellos.

CLASIFICACIONES MOLECULARES

Uno de los primeros grupos que trató de realizar una clasificación del CG en subtipos moleculares fue el Singapore-Duke Group (53,54). Inicialmente dividieron los casos en dos subtipos intrínsecos que diferenciaron por patrones de expresión génica: G-INT (*genomic intestinal*) y G-DIF (*genomic diffuse*). La concordancia con los subtipos histológicos correspondientes fue solo del 64 %. La clasificación genómica demostró valor pronóstico en análisis multivariante, a diferencia de la clasificación histológica. Además, desde el punto de vista predictivo, el subtipo G-INT presenta peor respuesta a cisplatino y mayor sensibilidad a 5-fluoruracilo y oxaliplatino respecto al subtipo G-DIF. Posteriormente este mismo grupo propuso una nueva clasificación en 3 subtipos: proliferativo, metabólico y mesenquimal. El subtipo proliferativo, asociado a la histología intestinal, se caracteriza por la presencia de mutaciones en *TP53* y alteraciones en el número de copias génicas. El subtipo mesenquimal se asocia al CG difuso, alteraciones en procesos de transición epitelio-mesénquima y respuesta a inhibidores de la vía fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)-AKT-mTOR (estudios *in vitro*). El subtipo metabólico, que surge como nueva entidad se caracteriza por mayor actividad en la vía relacionada con la metaplasia de tipo SPEM (*spasmolytic-polypeptide-expressing metaplasia*) y mayor sensibilidad a fluoropirimidinas.

El grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center trató de definir el perfil genómico clasificando el CG

en tres subtipos: proximal no difuso, difuso y distal no difuso (55). Uno de los genes con expresión diferencial en cada subtipo fue *PLA2G2A*. *PLA2G2A* es una fosfolipasa identificada como factor pronóstico en CG, de manera que los tumores que expresan altos niveles de este gen presentan mayor supervivencia y menor frecuencia de metástasis. Asimismo, *PLA2G2A* ha sido descrito como diana de la vía de señalización Wnt/ β -catenina en carcinogénesis gástrica, asociada con la regulación negativa de genes asociados a invasión y metástasis (56).

Posteriormente se publicó un estudio prospectivo que analiza mediante NGS 116 muestras de CG localmente avanzado o metastásico y ha identificado alteraciones genómicas que son potencialmente tratables mediante terapias dirigidas (57). El 78 % de los casos albergaban al menos una alteración genómica clínicamente relevante potencialmente tratable con terapias aprobadas en Estados Unidos por la Food and Drug Administration o dentro de ensayo clínico. Las alteraciones más comunes fueron *TP53* (50 %), *ARID1A* (24 %) y *CDHI* (15 %). Otras alteraciones clínicamente relevantes fueron las encontradas en los genes *KRAS*, *CDKN2A*, *CCND1*, *ERBB2*, *PIK3CA*, *MLL2*, *MET*, *PTEN*, *ATM*, *DNMT3A*, *NF1*, *NRAS* y *MDM2*. Se confirman los datos de estudios previos, los tumores con pérdida de función de *ARID1A* presentaron una menor prevalencia de mutaciones de *TP53*, y sin embargo, un aumento de las variantes en *PIK3CA*, *CREBBP* y *MLL2*. Hay que destacar de este estudio la presencia de alteraciones en receptores de tirosina quinasa en el 20,6 % de los casos. Dentro de estas se incluyen las amplificaciones de *ERBB2*, *EGFR*, *MET* y *FGFR2* como alteraciones predominantes, aunque también se describen mutaciones y deleciones. El 8,6 % de las alteraciones corresponden al gen *ERBB2*. A diferencia de lo descrito hasta ahora, las alteraciones en *ERBB2* fueron sustituciones de bases en la mitad de los casos, hallazgo mutuamente excluyente con la presencia de amplificaciones de *ERBB2*. Las sustituciones de bases en *ERBB2* no pueden ser identificadas mediante inmunohistoquímica (IHQ) o hibridación *in situ*, por lo que su detección identificaría a un subgrupo de pacientes que podría potencialmente beneficiarse del tratamiento dirigido anti-HER2, tal como se ha descrito en cáncer de mama. Los datos presentados sugieren que los CG con sustituciones en *ERBB2* podrían presentar características clínico-patológicas diferentes respecto a los tumores con amplificación de *ERBB2*, pero esto necesita ser confirmado en series más amplias (57).

En 2014 se publica la clasificación molecular más importante en CG hasta la fecha, propuesta por el grupo The Cancer Genome Atlas (TCGA) (58). Se analizan muestras de tejido fresco de 295 pacientes con adenocarcinoma gástrico no previamente tratados con quimioterapia ni radioterapia, tomando como referencia para la detección de mutaciones somáticas ADN de línea germinal proveniente de muestras de sangre periférica

o mucosa gástrica sana. Caracterizan las muestras usando seis plataformas moleculares: análisis del número de copias somáticas, secuenciación masiva de exomas, perfil de metilación del ADN, secuenciación de ARN mensajero (ARNm), secuenciación de micro-ARN (mi-ARN) y arrays de proteínas en fase reversa (RPPA), habiendo analizado el 77 % de los tumores mediante las 6 plataformas. Basándose en los resultados del análisis de estas seis plataformas, crearon un algoritmo para clasificar las 295 muestras de CG en cuatro subtipos moleculares, usando una aproximación que pudiera ser aplicada fácilmente en la práctica clínica. En primer lugar, se identificaron los tumores con positividad para VEB (subtipo VEB), los cuales representan un 9 % de los CG. Posteriormente se clasificaron según la presencia de alta inestabilidad de microsatélites (subtipo MSI), agrupando al 22 % de los CG. Los restantes se diferenciaron por el grado de aneuploidía en genómicamente estables (subtipo GS, 20 %) y en aquellos con inestabilidad cromosómica (subtipo CIN, 50 %). Las principales características clínicas y moleculares de cada uno de los subtipos se resumen en la tabla II. Los resultados preliminares sobre la supervivencia no revelaron diferencias significativas entre los cuatro subtipos.

En el estudio del TCGA el estado de VEB fue determinado por secuenciación de ARNm, mi-ARN, exoma y genoma completo, y se obtuvieron resultados altamente concordantes. El análisis de las muestras VEB positivas mostró una intensa asociación con el fenotipo metilador de islotes de CpG (CIMP), a diferencia del subtipo MSI. Se han identificado diferencias en el espectro

de mutaciones y en el perfil de expresión génica entre los subtipos VEB y MSI asociados a CIMP. El subtipo VEB tuvo una mayor prevalencia de hipermetilación de ADN. Todos los tumores VEB positivos mostraron hipermetilación del promotor *CDKN2A* (*p16INK4A*) y ausencia de hipermetilación de *MLH1*, característico de los tumores MSI asociados a CIMP.

Por otro lado, se observa una fuerte asociación entre mutaciones en *PIK3CA* y el subtipo VEB positivo, con una prevalencia del 80 % de mutaciones no silentes de *PIK3CA*. Por el contrario, se identifican mutaciones de *PIK3CA* en el 3-42 % de los otros subtipos de CG. En los tumores VEB negativos las mutaciones de *PIK3CA* se suelen localizar en el dominio quinasa (exón 20), mientras que en los tumores VEB positivos las mutaciones se distribuyen de manera dispersa.

En el proyecto del TCGA se analizaron 63 tumores hipermutados y se identificaron 10 genes que presentaban mutaciones de tipo sustitución de bases, incluyendo *TP53*, *KRAS*, *ARID1A*, *PIK3CA*, *ERBB3*, *PTEN* y *HLA-B*. Añadiendo al análisis las inserciones y deleciones, la lista de genes con mutaciones significativas se amplió hasta 37, incluyendo *RNF43*, *B2M* y *NF1*. El análisis de tumores MSI detectó alteraciones frecuentes en los genes del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I, como *B2M* y *HLA-B*, lo que se ha asociado a la evasión del sistema inmune reduciendo la presentación de antígenos (59).

El análisis de 215 tumores no hipermutados identificó 25 genes con mutaciones significativas, entre los que se encuentran *TP53*, *ARID1A*, *KRAS*, *PIK3CA*

TABLA II
CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER GÁSTRICO SEGÚN *THE CANCER GENOME ATLAS*

<i>Subtipo (incidencia)</i>	<i>Características clínicas</i>	<i>Alteraciones moleculares</i>
VEB (9 %)	Hombres Cuerpo o <i>fundus</i>	CIMP-patrón VEB Silenciamiento de <i>CDKN2A</i> Mutaciones <i>PIK3CA</i> , <i>ARID1A</i> y <i>BCOR</i> Sobreexpresión de <i>JAK2</i> , <i>PD-L1</i> , <i>PD-L2</i> e <i>IL-12</i>
MSI (22 %)	Mujer Edad avanzada	CIMP-patrón MSI Silenciamiento de <i>MLH1</i> Estado de hipermutación Alteraciones en genes del CMH tipo I Alteraciones en vías mitóticas
CIN (50 %)	UGE/cardias Histología intestinal	Mutaciones en <i>TP53</i> Amplificación RTK, incluyendo <i>EGFR</i> y <i>VEGFR</i> Amplificación genes del ciclo celular Aneuploidía
GS (20 %)	Edad temprana Histología difusa	Mutaciones <i>ARID1A</i> , <i>CDH1</i> y <i>RHOA</i> Fusiones <i>CLDN18-ARHGAP</i> Sobreexpresión de genes relacionados con adhesión celular y angiogénesis

CIMP: fenotipo metilador de islotes de CpG; *UGE*: unión gastroesofágica; *RTK*: receptores de tirosina quinasa.

y *RNF43*, pero también genes relacionados con la vía de β -catenina (*APC* y *CTNNB1*), la vía de TGF- β (*SMAD4* y *SMAD2*) y *RASA1*, un regulador negativo de *RAS*. *ERBB2* estaba mutado de manera significativa; 10 de las 15 mutaciones identificadas se encontraban en puntos conocidos, cuatro casos tenían la mutación S310F, que es activadora y sensible a los fármacos anti-*ERBB2*.

Los tumores VEB positivos, además de mutaciones en *PIK3CA*, presentaron mutaciones en *ARID1A* (55 %) y *BCOR* (23 %), siendo raras las mutaciones en *TP53*. En el subtipo CIN de CG con inestabilidad cromosómica se observaron mutaciones de *TP53* en el 71 % de los casos. Las mutaciones somáticas de *CDH1* se describieron en el 37 % de los tumores estables genómicamente (subtipo GS), los cuales comparten las alteraciones en *ARID1A* con el subtipo VEB. Las mutaciones en *RHOA* aparecen de manera casi exclusiva en el subtipo GS, con una prevalencia del 15 %. *RHOA* actúa sobre la contractilidad y motilidad celular dependiente de actina y miosina y promueve la tumorigénesis a través de la activación de *STAT3*.

Analizando las transversiones o sustituciones de bases de una purina por una pirimidina o viceversa en las muestras de CG, se observa una alta tasa de transversiones de citosina a timidina en dinucleótidos CpG y de adenina a citosina en dinucleótidos AA. Las transversiones de adenina a citosina son especialmente frecuentes en los subtipos VEB, CIN y GS; no están presentes en el subtipo MSI, tal como se había descrito previamente (60).

El análisis de reordenamientos cromosómicos reveló translocaciones y fusiones entre *CLDN18* y *ARHGAP26*, implicados en la adhesión y motilidad celular. Las fusiones *CLDN18-ARHGAP* fueron mutuamente excluyentes con las mutaciones en *RHOA* y son especialmente frecuentes en el subtipo GS. En el subtipo GS, el 30 % de los casos presentaron alteraciones en *RHOA* o en *CLDN18-ARHGAP*. Las alteraciones genómicas de la ruta de *RHOA* parecen tener un papel en la capacidad invasiva de los GC fenotipo difuso.

Entre los resultados del análisis del número de copias somáticas destaca la identificación de amplificaciones focales en oncogenes como *ERBB2*, *CCNE1*, *KRAS*, *MYC*, *EGFR*, *CDK6*, *GATA4*, *GATA6* y *ZNF217*, así como la amplificación de *CD44*, marcador de la célula madre gástrica, y amplificaciones del locus 9p, donde se localizan los genes que codifican *JAK2*, *PD-L1* y *PD-L2*, potenciales dianas terapéuticas. Las amplificaciones del locus 9p se encuentran especialmente en el subtipo VEB, lo que es coherente con los estudios que muestran una alta expresión de *PD-L1* en tumores linfoides VEB positivos. Los casos amplificados mostraron altos niveles de ARNm y de expresión proteica de *JAK2*, *PD-L1* y *PD-L2* en el subtipo VEB positivo, lo que pone de manifiesto la necesidad de testar los antagonistas de *JAK2* y *PD-L1/2* en este subgrupo de pacientes con CG. Además, se detectaron deleciones focales en genes supresores de tumores como *PTEN*, *SMAD4*, *CDKN2A* y *ARID1A*.

El estudio del TCGA determina diferentes *clusters* o grupos de expresión génica para ARNm, mi-ARN y RPPA, sin embargo, no existe una correspondencia absoluta entre los grupos de expresión génica y los subtipos moleculares.

En el análisis de ARNm destaca el hallazgo de la omisión del exón 2 de *MET* en el 30 % de los CG analizados, asociado con un incremento en la expresión de *MET*, así como la presencia de nuevas variantes de *MET* en las que están implicados los exones 18 y/o 19. Curiosamente los exones omitidos son áreas codificantes de dominios tirosina quinasa.

En la revisión de los datos de RPPA observaron 45 proteínas cuya expresión o fosforilación se asoció con los cuatro subtipos moleculares. La fosforilación de *EGFR* (pY1068) estaba significativamente elevada en el subtipo CIN, lo que es concordante con la amplificación de *EGFR* en este subtipo. También encontraron una alta expresión de p53, lo que es congruente con la alta prevalencia de la mutación de *TP53* y aneuploidía en el subtipo CIN.

La comparación del perfil de expresión de cada subtipo con los restantes grupos y con tejido gástrico normal reveló algunos patrones a destacar, incluyendo la elevada expresión de componentes de la mitosis como *AURKA/B*, *E2F* (diana de activación de *MYC*), de la vía *FOXM1/PLK1* y componentes de la respuesta al daño del ADN en todos los subtipos moleculares, que es menor en tumores GS. Por el contrario, el subtipo GS presentaba elevada expresión de componentes de la vía de adhesión celular, incluyendo integrinas *B1/B3*, vías mediadas por *syndecan-1* y vías relacionadas con la angiogénesis. Estos resultados sugieren nuevas dianas terapéuticas candidatas para el desarrollo de fármacos, como las quinasas Aurora (*AURKA/B*) y Polo-like (*PLK*). En los tumores VEB positivos se evidenció una alta expresión de la vía de la *IL-12*, lo que sugiere una fuerte implicación de la respuesta inmune en este subtipo molecular de CG que, unido a la evidencia de la alta sobreexpresión de *PD-L1/2*, apoya fuertemente el desarrollo de fármacos inhibidores del sistema inmune en el CG VEB positivo.

El análisis integrado de las vías moleculares, incluyendo las alteraciones en el número de copias y las mutaciones, centrado en los receptores de tirosina quinasa y en las vías de *RAS* y *PI3K* condujo a las siguientes conclusiones:

- Los tumores VEB positivos presentaban mutaciones en *PIK3CA* y amplificaciones de *JAK2* y *ERBB2*.
- Los tumores MSI presentaban mutaciones en *PIK3CA*, *ERBB3*, *ERBB2* y *EGFR*, muchas de ellas en puntos críticos identificados en otros tumores. Destaca la ausencia de mutaciones de *BRAF* V600E, frecuentemente observada en cáncer colorrectal con MSI.
- El subtipo GS exhibe alteraciones en *RHOA* y *CDLN18*.

- En el subtipo CIN es frecuente la amplificación de receptores de tirosina quinasa, diana de agentes terapéuticos actualmente en uso o en desarrollo, como ramucirumab o inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (61).

Otro estudio importante publicado en los últimos años es el análisis génico y de expresión proteica de 300 tumores primarios gástricos realizado por The Asian Cancer Research Group (ACRG) (62), en el que se divide a los pacientes en cuatro subtipos con diferente pronóstico: mesenquimal (MSS/EMT), con inestabilidad de microsatélites (MSI), sin mutación de *TP53* (MSS/*TP53*-) y con mutación de *TP53* (MSS/*TP53*+), de peor a mejor pronóstico, respectivamente. La comparación del estudio del TCGA con el estudio del ACRG muestra algunas similitudes, como la presencia de un grupo con inestabilidad de microsatélites y la correspondencia entre los subtipos GS y MSS/EMT, VEB y MSS/*TP53*+, y CIN y MSS/*TP53*-. Sin embargo, los subtipos CIN y GS del estudio del TCGA se encuentran representados en todos los subtipos del ACRG y el porcentaje de adenocarcinoma gástrico difuso en cada uno de los estudios difiere de forma significativa en los subtipos GS y MSS/EMT respectivamente (57 % vs. 27 %). Además, cuando se aplica la clasificación molecular empleada por el TCGA sobre las muestras del estudio asiático no se evidencia la asociación pronóstica. Por lo tanto, ambas clasificaciones pueden considerarse complementarias y, actualmente, no existe una clasificación molecular con aplicabilidad práctica para el CG.

Respecto al valor predictivo de dichas clasificaciones, estudios retrospectivos que han aplicado la clasificación del TCGA han mostrado que los pacientes con subtipo CIN presentan el mayor beneficio con el tratamiento adyuvante, mientras que los pacientes con subtipo GS son los que menos se benefician (63). Sin embargo, la interpretación de los resultados está limitada por el carácter retrospectivo y la ausencia de aleatorización en la asignación del tratamiento. Recientemente se han publicado resultados exploratorios de los pacientes incluidos en los estudios MAGIC y CLASSIC, se muestra mejor supervivencia con quimioterapia perioperatoria asociada a cirugía en los pacientes con MSI baja o ausente frente a tumores con MSI alta, lo que sugiere ausencia de beneficio con el tratamiento perioperatorio en este último grupo (64,65). En el estadio avanzado, se han descrito respuestas significativas con fármacos anti-PD1 en pacientes con tumores con inestabilidad de microsatélites y VEB positivos (66). Estos resultados que apuntan al valor predictivo de la clasificación molecular deben validarse de forma prospectiva dentro de ensayos clínicos aleatorizados diseñados teniendo en cuenta los diferentes subgrupos moleculares de CG.

CONCLUSIÓN

En la etiopatogenia del CG desempeña un papel importante la interacción entre factores ambientales (destacan la infección por *H. pylori*, la dieta y el tabaco, entre otros), genéticos y epigenéticos. Actualmente no existe una clasificación molecular del CG con aplicabilidad directa en la práctica clínica. No obstante, los diferentes estudios publicados en los últimos años sobre la caracterización molecular del CG y el mayor conocimiento de su etiopatogenia asientan las bases para la estratificación de los pacientes y el desarrollo racional de terapias dirigidas en distintos grupos de pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Asunción Díaz Serrano
Servicio de Oncología Médica
Complejo Asistencial de Zamora
Av. de Requejo, 35
49022 Zamora
e-mail: asundiazserrano@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52(24):6735-40.
2. Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. *Ann Oncol* 2003;14:1705.
3. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404(6776):398-402.
4. Thye T, Burchard GD, Nilius M, et al. Genomewide linkage analysis identifies polymorphism in the human interferon-gamma receptor affecting *Helicobacter pylori* infection. *Am J Hum Genet* 2003;72(2):448-53.
5. Zintzaras E. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms with genetic susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *J Hum Genet* 2006;51(7):618-24.
6. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010;172(11):1280-5.
7. Bonney GE, Elston RC, Correa P, et al. Genetic etiology of gastric carcinoma: I. Chronic atrophic gastritis. *Genet Epidemiol* 1986;3:213.
8. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325(16):1127-31.
9. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325(16):1132-6.
10. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991;302(6788):1302-5.
11. Forman D, Webb P, Parsonnet J. *H. pylori* and gastric cancer. *Lancet*. 1994;343(8891):243-4.
12. Group HaCC. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49(3):347-53.
13. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(Suppl 2):45-51.

14. Kikuchi S, Ohgihara A, Hasegawa A, et al. Seroconversion and seroreversion of *Helicobacter pylori* antibodies over a 9-year period and related factors in Japanese adults. *Helicobacter* 2004;9(4):335-41.
15. Forman D, Sierra M. The current and projected global burden of gastric cancer (IARC Working Group Reports, No. 8). IARC *Helicobacter pylori* Working Group *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
16. Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014;348:3174.
17. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345(11):784-9.
18. Kuipers EJ, Pérez-Pérez GI, Meuwissen SG, et al. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the *cagA* status. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(23):1777-80.
19. Franco AT, Johnston E, Krishna U, et al. Regulation of gastric carcinogenesis by *Helicobacter pylori* virulence factors. *Cancer Res* 2008;68(2):379-87.
20. Ferreira RM, Machado JC, Figueiredo C. Clinical relevance of *Helicobacter pylori vacA* and *cagA* genotypes in gastric carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(6):1003-15.
21. González CA, Figueiredo C, Lic CB, et al. *Helicobacter pylori cagA* and *vacA* genotypes as predictors of progression of gastric preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Am J Gastroenterol* 2011;106(5):867-74.
22. Matos JI, de Sousa HA, Marcos-Pinto R, et al. *Helicobacter pylori CagA* and *VacA* genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(12):1431-41.
23. Mannick EE, Bravo LE, Zarama G, et al. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, and apoptosis in *Helicobacter pylori* gastritis: effect of antibiotics and antioxidants. *Cancer Res* 1996;56(14):3238-43.
24. Felley CP, Pignatelli B, van Melle GD, et al. Oxidative stress in gastric mucosa of asymptomatic humans infected with *Helicobacter pylori*: effect of bacterial eradication. *Helicobacter* 2002;7(6):342-8.
25. Hanada K, Graham DY. *Helicobacter pylori* and the molecular pathogenesis of intestinal-type gastric carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14(8):947-54.
26. Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, et al. Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(36):14944-9.
27. Shimizu T, Marusawa H, Endo Y, Chiba T. Inflammation-mediated genomic instability: roles of activation-induced cytidine deaminase in carcinogenesis. *Cancer Sci* 2012;103(7):1201-6.
28. Kurdistani SK. Histone modifications as markers of cancer prognosis: a cellular view. *Br J Cancer* 2007;97(1):1-5.
29. Nardone G, Compare D, De Colibus P, et al. *Helicobacter pylori* and epigenetic mechanisms underlying gastric carcinogenesis. *Dig Dis* 2007;25(3):225-9.
30. Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015;148(4):719-31.e3.
31. Choi JJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family history of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* treatment. *N Engl J Med* 2020; 382:427-36.
32. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000;53:255.
33. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, et al. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differ base don sex and anatomic location. *Gastroenterology* 2009;137:824.
34. Van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbargg E, et al. EBV-positive gastric adenocarcinoma: a disctint clinicopathological entity with low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004;22:664.
35. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007;10(2): 75-83.
36. Inoue M, Tajima K, Kobayashi S, et al. Protective factor against progression from atrophic gastritis to gastric cancer-data from a cohort study in Japan. *Int J Cancer* 1996;66(3):309-14.
37. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003;56(1):1-9.
38. M A M, Pera G, Agudo A, et al. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer* 2007;121:1618.
39. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008;19(7):689-701.
40. Sjødahl K, Lu Y, Nilsen TI, et al. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer* 2007;120(1):128-32.
41. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol* 2012;23(1): 28-36.
42. Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: a prospective cohort study. *Gut* 2010;59(1):39-48.
43. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, et al. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(3):609-17.
44. Takeno S, Hashimoto T, Maki K, et al. Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review. *World J Gastroenterol* 2014;20:13734.
45. Henderson TO, OeffingerKC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:757.
46. Ku GY, Ison DH. Esophagogastric cancer: targeted agents. *Cancer Treat Rev* 2010;36(3):235-48.
47. Cappetta A, Lonardi S, Pastorelli D, et al. Advanced gastric cancer (GC) and cancer of the gastro-oesophageal junction (GEJ): focus on targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;81(1):38-48.
48. Marano L, Chiari R, Fabozzi A, et al. c-Met targeting in advanced gastric cancer: An open challenge. *Cancer Lett* 2015; 365(1):30-6.
49. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687-97.
50. Gomez-Martin C, Plaza JC, Pazo-Cid R, et al. Level of HER2 gene amplification predicts response and overall survival in HER2-positive advanced gastric cancer treated with trastuzumab. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4445-52.
51. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383(9911):31-9.
52. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224-35.
53. Tan IB, Ivanova T, Lim KH, et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology* 2011;141(2):476-85, 485.e1-11.
54. Lei Z, Tan IB, Das K, et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 2013;145(3): 554-65.

55. Shah MA, Khanin R, Tang L, et al. Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clin Cancer Res* 2011;17(9):2693-701.
56. Ganesan K, Ivanova T, Wu Y, et al. Inhibition of gastric cancer invasion and metastasis by PLA2G2A, a novel beta-catenin/TCF target gene. *Cancer Res* 2008;68(11):4277-86.
57. Ali SM, Sanford EM, Klempner SJ, et al. Prospective comprehensive genomic profiling of advanced gastric carcinoma cases reveals frequent clinically relevant genomic alterations and new routes for targeted therapies. *Oncologist* 2015;20(5):499-507.
58. Network CGAR. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202-9.
59. Bernal M, Ruiz-Cabello F, Concha A, et al. Implication of the β 2-microglobulin gene in the generation of tumor escape phenotypes. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61(9):1359-71.
60. Dulak AM, Stojanov P, Peng S, et al. Exome and whole-genome sequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver events and mutational complexity. *Nat Genet* 2013;45(5):478-86.
61. Schwartz GK, Ilson D, Saltz L, et al. Phase II study of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol administered to patients with advanced gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19(7):1985-92.
62. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015;21(5):449-56.
63. Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, et al. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin Cancer Res* 2017; Jul 26 [Epub ahead of print].
64. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1197-203.
65. Choi YY, Kim H, Shin SJ, et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study. *Ann Surg* 2019;270(2):309-16.
66. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med* 2018;24(9):1449-58.

Cirugía en el cáncer de estómago

C. MILIANI MOLINA¹, G. ORTEGA PÉREZ²

¹Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid.

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Quironsalud Sur Alcorcón. Alcorcón, Madrid.

²Servicio de Cirugía Oncológica y del Aparato Digestivo. MD Anderson Cancer Center. Madrid

RESUMEN

Pocas enfermedades oncológicas han cambiado su orientación terapéutica en los últimos años tanto como el cáncer de estómago. El conflicto entre Oriente y Occidente se va aclarando a medida que se van encontrando explicaciones anatómicas, biológicas o técnicas a las diferencias en los resultados. En las últimas guías y protocolos se aprecia una tendencia firme hacia la homologación en indicaciones, técnicas quirúrgicas y terapéuticas que simplifican las conductas y las hacen más reproducibles. Actualmente se considera la gastrectomía con linfadenectomía D2 la técnica estándar en pacientes potencialmente curables, en prácticamente todos los grupos que se dedican a ello, con la intención homogénea de ofrecer resecciones R0.

También se aprecia un cambio en la conducta quirúrgica ante el cáncer gástrico localmente avanzado, incluso en la enfermedad metastásica, que hasta hace poco tiempo se consideraba intratable, a través de la incorporación de técnicas de resección peritoneal, hepática y ganglionar, así como la quimioterapia local (HIPEC) y sistémica. Aún es un tema de debate el abordaje óptimo en pacientes con carcinoma de la Unión esofagagástrica de tipo II. Los recientes avances en laparoscopia y el creciente interés de los cirujanos por la gastrectomía laparoscópica hacen que se vaya estandarizando esta técnica. Ya en la versión de 2014 las guías de la Sociedad Japonesa de Cirugía Endoscópica recomendaron el abordaje laparoscópico para la gastrectomía distal en tumores con estadio clínico I, aunque insisten en que los cirujanos deben tener presente que existe una curva de aprendizaje.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico. Gastrectomía. Linfadenectomía D2. HIPEC en cáncer gástrico.

ABSTRACT

In recent years, the therapeutic management of very few other oncological diseases has changed as much as the treatment of gastric cancer. The controversy between Eastern and Western approaches lessens as new anatomical, biological and technical explanations appear. The latest guidelines and protocols show a firm trend towards standardization in indications, surgical techniques and therapeutic strategies, that simplify approaches and make them more reproducible. Gastrectomy with D2 lymphadenectomy is currently considered by nearly all experts the standard technique in potentially curable patients, with a consistent aim to achieve R0 resections.

The surgical approach for locally advanced gastric cancer and even for metastatic disease, which until recently was considered untreatable, has also changed with the advent of new techniques for peritoneal, liver and lymph node resections as well as local (HIPEC) and systemic chemotherapy. The optimal surgical approach for adenocarcinoma at the esophagogastric junction is still under debate. Recent advances in laparoscopy and the growing interest of surgeons in laparoscopic gastrectomy are leading towards the standardization of this technique. In the 2014 guidelines from the Japan Society for Endoscopic Surgery, a laparoscopic approach for distal gastrectomy was recommended. However, surgeons should be aware of the existence of a learning curve.

KEYWORDS: Gastric cancer. Gastrectomy. D2 lymphadenectomy. HIPEC in gastric cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es un tumor frecuente y de mal pronóstico, la cirugía sigue siendo la primera línea de tratamiento con intención curativa, a pesar del rápido desarrollo de la radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia. Los estudios epidemiológicos muestran que la incidencia de cáncer gástrico en personas jóvenes está aumentando gradualmente (1), por lo que es especialmente importante mejorar las alternativas de tratamiento quirúrgico en el cáncer gástrico avanzado. Se ha informado de avances recientes en tecnología médica y quirúrgica así como del mejor entendimiento de la patogénesis del cáncer gástrico, que ha llevado a dar más importancia a la prevención y al desarrollo de terapias dirigidas. Sin embargo, la resección quirúrgica sigue siendo la única alternativa de curación. La resección completa del tumor con resección de los ganglios adyacentes, combinada con quimioterapia neoadyuvante, además de radioterapia y quimioterapia adyuvante, ha demostrado mejoría del tiempo de supervivencia posoperatoria. Siempre debe realizarse una operación abdominal con intención curativa, a menos que haya pruebas inequívocas de enfermedad diseminada o invasión de grandes vasos.

Los principios fundamentales de la cirugía radical (R0) son:

- Gastrectomía total o subtotal con márgenes libres de enfermedad.
- Resección en bloque de los órganos adheridos al tumor.
- Linfadenectomía adecuada.

Indiscutiblemente, en la historia de la cirugía del cáncer gástrico (CG) ha sido determinante la diferencia en cuanto a los resultados en supervivencia entre Oriente (Japón) y los países occidentales (EE. UU. y Europa). Este hecho también ha estimulado muchos estudios de uno y otro lado para buscar causas que expliquen esa diferencia, también con la intención de homologar datos y resultados.

Durante los años setenta y ochenta los cirujanos japoneses desarrollaron una estrategia agresiva para prevenir la extensión linfática del tumor, basada en una linfadenectomía extendida (D2) y superextendida (D3), durante los mismos años en EE. UU. y Europa la cirugía más utilizada era una linfadenectomía limitada (D1). Así se estableció un conflicto científico: por un lado los japoneses lograron una supervivencia global en el CG a los 5 años del 74 % (2), mientras que en los años noventa en EE. UU. y Europa fue de la tercera parte (24 %) (3).

En los años noventa, cirujanos holandeses e ingleses (4,5) organizaron estudios importantes en los que se aleatorizó a los pacientes para ser asignados a linfadenectomía D1 o D2, aunque estos estudios se consideraron de baja calidad quirúrgica, ya que los cirujanos que participaron carecían de entrenamiento previo en linfadenectomía extendida, realizando menos de 5 intervenciones al año. La experiencia quirúrgica limitada condicionó una mortalidad posoperatoria muy alta des-

pués de linfadenectomía D2 (9,7 % en el estudio holandés y 13,5 % en el inglés), así como un número muy bajo de ganglios obtenidos (mediana de 17 ganglios en el estudio inglés). En contraste con estos resultados, en el mismo periodo, en el registro nacional de Japón, la mortalidad después de disección D2 fue de menos del 2 % siendo menor del 1 % en centros especializados.

Después de 5 años, los estudios holandés e inglés no mostraron beneficios en la supervivencia global con linfadenectomía D2. Sin embargo, se apreció una tendencia alentadora en la supervivencia en los pacientes seguidos durante periodos más largos de tiempo. A los 15 años la supervivencia global fue del 29 % después de D2 y del 21 % en el grupo D1 ($p = 0,34$). Llamativamente, la diferencia en la supervivencia global se hizo significativa cuando se excluyeron los pacientes sometidos a paaectoesplenectomía (6,7).

En este trabajo valoraremos el estado actual en la conducta quirúrgica ante el CG en lo referente a tipos y amplitud de la resección y la extensión de la linfadenectomía, así como una valoración del manejo quirúrgico de la enfermedad considerada metastásica, incluyendo la enfermedad ganglionar, hepática y peritoneal.

CLASIFICACIÓN

Para estadificar el CG existen varias clasificaciones según el área geográfica considerada, lo que ha hecho difícil interpretar y comparar resultados procedentes de diferentes países. En Occidente el sistema más utilizado es el TNM propuesto por la Union Internationale Contre le Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC), que evalúa el tumor, el grado de invasión de la pared gástrica y la invasión a órganos vecinos (T), así como la extensión ganglionar (N) y las metástasis (M). La última revisión es la 8.ª del año 2016 (8) (Tablas I y II). La Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) también ha hecho una revisión reciente, en el año 2018, con cambios significativos respecto a las previas, y escriben las guías de tratamiento (Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines, 2018 5th edition) (9), se basan en las guías de 2010 y 2014 en las que ya se había realizado una simplificación tanto en las resecciones como en la disección ganglionar, ya que el tipo de linfadenectomía está determinado por el tipo de resección y no por la localización del tumor como se consideraba en ediciones antiguas, por lo que es más fácil homologar las conductas. Ambas clasificaciones en su última edición son idénticas en cuanto al T, N y M así como en los estadios. La 7.ª edición TNM mostraba una discrepancia para discriminar la supervivencia en los estadios IIIA y IIIB, en un análisis comparativo entre la 7.ª y 8.ª clasificación, realizado por Wang y cols. (10) concluyen que la 8.ª edición de la AJCC TNM es superior a la 7.ª edición para predecir la supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico.

ESTADIOS TNM 8.^a EDICIÓN 2016 (UICC/AJCC). ESTÁN RESALTADOS LOS CAMBIOS RESPECTO A LA 7.^a EDICIÓN

	<i>N0</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3a</i>	<i>N3b</i>	<i>M1</i>
<i>Tis</i>	0	-	-	-	-	-
<i>T1</i>	IA	IB	IIA	IIB	IIIB	IV
<i>T2</i>	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
<i>T3</i>	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV
<i>T4a</i>	IIB	IIIA	IIIB→IIIA	IIIC→IIIB	IIIC	IV
<i>T4b</i>	IIIB→IIIA	IIIB	IIIC→IIIB	IIIC	IIIC	IV

TABLA II
TNM 8.^a EDICIÓN, 2016 (UICC/AJCC)

Tis Carcinoma *in situ*. Tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia. Displasia de alto grado

T1a: El tumor invade la lámina propia o muscular de la mucosa

T1b: El tumor invade la submucosa

T2: El tumor invade la muscular propia

T3: El tumor invade la subserosa

T4a: El tumor perfora la serosa

T4b: El tumor invade estructuras adyacentes

N0: No metástasis a ganglios

N1: Metástasis 1-2 ganglios

N2: Metástasis en 3-6 ganglios

N3a: Metástasis en 7-15 ganglios

N 3b: Metástasis en 16 o más ganglios

M0: No metástasis

M1: Metástasis a distancia

Nota: Las metástasis a distancia incluyen siembra peritoneal, citología peritoneal + tumor omental que no sea continuación del tumor por extensión y adenopatías no regionales.

La diferencia más importante de la 8.^a edición TNM respecto a la 7.^a es que en la clasificación del estadio se subdivide el N3 en N3a (7-15 ganglios+) y N3b (16 o más ganglios+), esta diferencia ya estaba considerada en la 7.^a pero no se incorporó en la estadificación. En cuanto a las guías de la Japanese Gastric Cancer Association el cambio más destacable es la exclusión del grupo ganglionar No 10, hilioesplénico, de la linfadenectomía D2 independientemente del tipo de gastrectomía realizada.

Hay que resaltar que con el devenir de los años y la acumulación de experiencia y la parcial homogenización de las conductas y técnicas quirúrgicas, en todos los grupos dedicados al estudio y tratamiento del CG, se aprecia una progresiva convergencia también en las clasificaciones y resultados.

En este trabajo valoraremos el estado actual en la conducta quirúrgica ante el CG en lo referente a tipos y amplitud de la resección y la extensión de la linfadenec-

tomía, así como una valoración del manejo quirúrgico de la enfermedad considerada metastásica, incluyendo la enfermedad ganglionar, hepática y peritoneal.

CONCEPTOS

- *Cáncer gástrico precoz*: término definido por la Sociedad Japonesa para la Investigación del Cáncer Gástrico, considerando precoces a los tumores que no sobrepasan la submucosa, independientemente de la extensión ganglionar.
- *Cáncer gástrico avanzado*: cuando el tumor invade la capa muscular propia, subserosa o serosa.
- *Cáncer gástrico localmente avanzado*: tumores que infiltran órganos o estructuras adyacentes, independientemente de la afectación ganglionar, en pacientes sin metástasis a distancia.

- *Linfadenectomía limitada o D1*: se entiende como disección limitada cuando se resecan los grupos ganglionares perigástricos: 1,2,3,4,5,6 y 7 (Fig. 1) que son la primera estación ganglionar, aunque en un porcentaje pequeño se detecta afectación de ganglios del segundo nivel sin afectar el primero.
- *Linfadenectomía extendida o D2*: cuando la linfadenectomía incluye además del primer nivel ganglionar, los grupos del nivel 2, estos son 8, 9, 11 y 12 (Fig. 2).

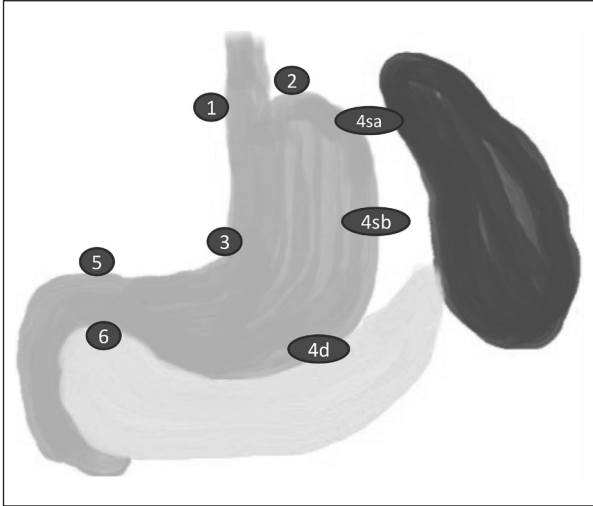


Fig. 1. Grupos de ganglios perigástricos.

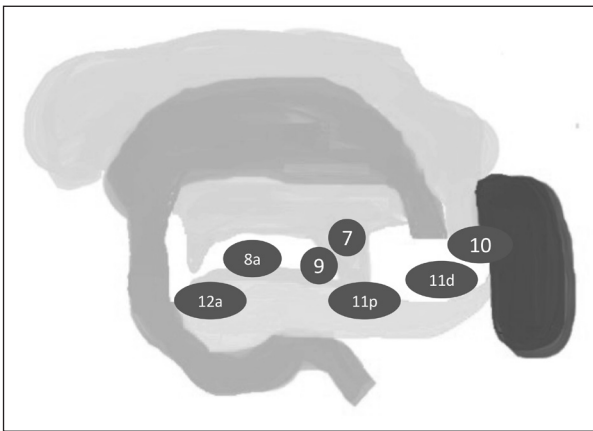


Fig. 2. Nivel 2, ganglios del tronco celiaco y sus ramas.

- *Linfadenectomía superextendida o D3*: resección de los grupos ganglionares a partir del grupo 13, fundamentalmente linfadenectomía para-aórtica (Tabla III).
- *Resección R0*: no queda enfermedad macroscópica ni microscópica residual, es el objetivo principal de toda cirugía con intención curativa.

- *Resección R1*: enfermedad microscópica residual.
- *Resección R2*: enfermedad macroscópica residual.
- *Tumor de tipo intestinal*: es un tumor bien diferenciado, se da en zonas epidémicas, es antral, asienta sobre metaplasia intestinal, afecta más a varones de edad avanzada y, en conjunto, tiene mejor pronóstico.
- *Tumor de tipo difuso*: tumor indiferenciado, se presenta en zonas endémicas, no tiene diferencias en cuanto al sexo, afecta a la población más joven y tiene peor pronóstico.
- *Clasificación de Bormann*: se emplea exclusivamente para el cáncer avanzado:
 - *Tipo I o polipode*: cánceres circunscritos, solitarios y sin ulceración. Son los de mejor pronóstico. Son la forma de presentación menos frecuente.
 - *Tipo II o ulcerado*: con elevación marginal de tipo parietal y con contornos bien definidos, no infiltrativo. Es la forma más frecuente. De crecimiento lento y metástasis tardías.
 - *Tipo III o excavado*: corresponden a cánceres ulcerados en infiltrantes; en parte con elevación marginal y diseminación difusa parcial. Se localizan con frecuencia en el antro y en la curvatura menor.
 - *Tipo IV o difuso*: infiltrante. Son tumores que infiltran la submucosa y subserosa.
 - *Tipo V*: inclasificable.

TIPOS DE GASTRECTOMÍAS

GASTRECTOMÍA ESTÁNDAR

Es el principal procedimiento quirúrgico realizado con intención curativa. Incluye resección de al menos dos terceras partes del estómago con una linfadenectomía D2.

GASTRECTOMÍA NO ESTÁNDAR

La extensión de la resección y/o la linfadenectomía se altera por las características particulares del tumor:

- *Cirugía modificada*: la extensión de la resección gástrica y/o linfadenectomía es reducida en comparación con la cirugía estándar.
- *Cirugía extendida*: gastrectomía con resección combinada de órganos vecinos o gastrectomía con linfadenectomía extendida, más allá de D2 (8).

MÁRGENES DE RESECCIÓN GÁSTRICA

Es conocido que la enfermedad residual en los márgenes de resección afecta negativamente la supervivencia en los pacientes con cáncer gástrico, y esto es signi-

TABLA III
DEFINICIÓN ANATÓMICA DE LAS ESTACIONES LINFOGANGLIONARES EN CÁNCER GÁSTRICO (9)

<i>N.º</i>	<i>Definición</i>
1	Paracardiales derechos
2	Paracardiales izquierdos
3a	Curvatura menor a lo largo de las ramas de la arteria gástrica izquierda
3b	Curvatura menor segmento distal de la arteria gástrica derecha
4sa	Curvatura mayor, vasos cortos
4sb	Curvatura mayor, a lo largo de la arteria gastroepiploica izquierda
4d	Curvatura mayor, segmento distal de la arteria gastroepiploica derecha
5	Suprapilóricos, segmento proximal de arteria gástrica derecha
6	Infrapilóricos, segmento proximal de arteria gastroepiploica derecha
7	Arteria gástrica izquierda
8a	Arteria hepática común, anteroposterior
8p	Arteria hepática común, posterior
9	Tronco celiaco
10	Hilio esplénico
11p	Arteria esplénica proximal (punto medio desde el origen hasta el extremo de la cola del páncreas)
11d	Arteria esplénica distal (hasta el final de la cola del páncreas)
12a	Ligamento hepatoduodenal, a lo largo de la arteria hepática propia
12b	Ligamento hepatoduodenal, a lo largo de la vía biliar extrahepática
12p	Ligamento hepatoduodenal, a lo largo de la vena porta
13	Cabeza de páncreas, posterior
14a	Arteria mesentérica superior
14v	Vena mesentérica superior
15	Vasos cólicos medios
16a1	Paraaórticos, desde el hiato aórtico hasta el tronco celiaco
16a2	Paraaórticos, desde el tronco celiaco hasta el borde inferior de la vena renal izquierda
16b1	Paraaórticos, desde la vena renal izquierda hasta la salida de la arteria mesentérica inferior
16b2	Paraaórticos, desde la arteria mesentérica inferior hasta la bifurcación aórtica
17	Cabeza de páncreas, anterior
18	Arteria subfrénica
19	Ganglios a lo largo del borde inferior del páncreas
20	Hiato esofágico
110	Paraesofágicos en el tórax inferior
111	Supradiafragmáticos
112	Mediastínicos posteriores

ficativamente peor en los pacientes con afectación del borde de resección que en los pacientes con márgenes negativos, especialmente cuando se consideran los pacientes con estadios más precoces. En los pacientes con tumores avanzados y afectación de bordes de resección, la supervivencia no se afecta porque estos pacientes acaban muriendo por extensión peritoneal o por metástasis a distancia (11). En CG avanzado (T2-T4a), con afectación de bordes, sin afectación ganglionar (N0), se recomienda realizar reintervención y ampliación de márgenes, cuando sea factible técnicamente y cuando se pueda lograr una resección radical (12).

Los márgenes de la resección gástrica se refieren tanto al borde de resección proximal como distal y existen diferencias anatómicas e histopatológicas entre ambos.

Se ha reportado que algunos rasgos del tumor son factores de riesgo para la afectación del margen quirúrgico, los más importantes son: carcinoma pobremente diferenciado o productor de mucina, como el cáncer con células en anillo de sello y el adenocarcinoma mucinoso. Esos tipos de tumores, incluso en estadios tempranos tienen tendencia a expandirse superficialmente por la mucosa y submucosa (13). Además, los tumores grandes, mayores de 5 cm, y los que son catalogados como Bormann de tipo III o IV tienen predisposición a afectar los márgenes de resección.

En tumores T1 se debe obtener un margen de 2 cm. Si los límites del tumor no estuviesen claros, se realiza un marcaje endoscópico.

Para los tumores T2 o más profundos, con un patrón de crecimiento expansivo (tipo I y tipo II de Bormann)

se recomienda un margen proximal de al menos 3 cm. Para los tumores con crecimiento infiltrativo (tipo III y IV), se recomienda mantener un margen proximal de 5 cm. En las situaciones en las que no se puedan observar estos principios, se recomienda la realización de biopsia por corte congelado, para asegurarse la obtención de una resección R0. La misma consideración es válida para los tumores que invaden el esófago, en los que puede ser difícil respetar un margen de 5 cm (8).

En el margen duodenal las glándulas de Brunner y las densas fibras conectivas de la mucosa actúan como una barrera protectora frente a la invasión por células malignas. Cuando se presenta invasión duodenal, poco frecuente, a menudo es el resultado de infiltración a través de las capas submucosa y subserosa. Se recomienda un margen distal también de entre 3-5 cm, aunque, en tumores que están muy cerca del píloro o invaden el duodeno, ante la dificultad de obtener adecuado margen en el duodeno, puede también ser necesario el examen histopatológico para asegurar un margen libre de enfermedad. La extensión distal al duodeno no afecta la categoría T3.

SELECCIÓN DE GASTRECTOMÍA

Dependiendo de la amplitud de la resección del estómago pueden ser: gastrectomía total, gastrectomía distal, gastrectomía con preservación pilórica (PPG), gastrectomía proximal, gastrectomía segmentaria y resección local (8).

Tanto la gastrectomía distal como la total son los procedimientos estándar en pacientes con ganglios positivos por clínica (cN+) o en tumores T2-T4a, se prefiere la distal cuando se pueda obtener un margen de resección proximal satisfactorio. Para tumores cT1cN0 la resección gástrica se modifica, según las guías japonesas, de acuerdo a la localización del tumor:

- Gastrectomía con preservación pilórica: para tumores localizados en el cuerpo medio cuando el borde distal del tumor diste al menos 4 cm del píloro.
- Gastrectomía proximal: cuando se pueda preservar más de la mitad distal del estómago, a pesar de la reticencia tradicional por la elevada incidencia de esofagitis por reflujo.

TUMORES DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA

El cáncer de la unión esofagogástrica (UEG) se ha incrementado en los últimos años en países occidentales, a expensas del adenocarcinoma, se observa una franca disminución en la frecuencia de carcinoma epidermoide. Tienen peor pronóstico que los tumores proximales que no infiltran la UEG. Siewert propuso una clasificación

de estos tumores en tres tipos: tipo I cuando el centro topográfico del tumor se localiza entre 1-5 cm por encima de la UEG, tipo II si se localiza entre 1 cm por encima y 2 cm por debajo de la UEG y tipo III si está entre 2-5 cm distal a la UEG.

La 7.^a edición TNM hace un cambio radical en la categorización de los tumores de esta región. Todos los tumores cuyo centro se localice en los primeros 5 cm por debajo de la UEG e infiltre la unión se consideran tumores esofágicos; con idéntica localización pero sin afectar la UEG se consideran gástricos; de esta forma los tumores de tipo III de Siewert anteriormente tratados como gástricos, según la 7.^a edición TNM son considerados tumores esofágicos. Los tumores que se localicen a más de 5 cm de la UEG, aunque la afecten, se consideran gástricos. En la 8.^a edición TNM (8) se considera tumor de cardias a los tumores que afectan la UEG cuyo epicentro está localizado dentro de 2 cm distalmente, en el estómago proximal. Los tumores localizados de 2-5 cm distales se consideran gástricos (Fig. 3).

Debido a que en los tumores de tipo I de Siewert están frecuentemente afectados los ganglios torácicos, el tratamiento quirúrgico más común es mediante esofagectomía, como los tumores esofágicos. Para tumores de tipo III se propone como técnica de elección la gastrectomía total extendida con abordaje abdominal-transhiatal, como los tumores gástricos. Cuando se usa el término “tratar como tumor esofágico” implica quimiorradioterapia preoperatoria, seguido de esofagogastrectomía proximal y linfadenectomía mediastínica; cuando se propone “tratar como tumor gástrico”, se considera quimioterapia preoperatoria o perioperatoria seguida por gastrectomía total con linfadenectomía D2.

Con el tiempo se ha hecho evidente que los tumores de la UEG de tipo I constituyen una entidad distinta a los tumores de tipo II y III, en términos de patogénesis y comportamiento biológico, lo cual exige un enfoque terapéutico distinto. Específicamente el tumor de la UEG de tipo I surge a partir de áreas de metaplasia intestinal (esófago de Barrett), que se desarrolla como consecuencia de reflujo gastroesofágico crónico; tienen tendencia a desarrollar tumores de tipo intestinal y fenotipos más diferenciados que los de tipo II y III. En términos de comportamiento biológico existe un incremento significativo del diámetro máximo del tumor, invasión perineural y vascular, así como peor tasa de supervivencia global, asociada a tumores más distales: tipo III > tipo II > tipo I, independientemente del enfoque quirúrgico.

Los tumores de tipo I con frecuencia dan metástasis a ambos lados del diafragma (tórax: 46 %, abdomen: 54 %) mientras que el drenaje linfático de los tumores de tipo II se dirige preferiblemente hacia ganglios abdominales (71 %), especialmente los ganglios paracardiales, ocasionalmente puede diseminarse a los ganglios mediastínicos inferiores, muy raramente al mediastino superior; los tumores de tipo III dan metástasis casi exclusivamente

a ganglios abdominales (91 %), raramente al tórax (9 %) (14). Los ganglios paraaórticos son considerados extra-regionales en la clasificación TNM, por lo que su resección no es un tratamiento estándar en el tratamiento del cáncer de la UEG; en estudios históricos se ha informado de que los pacientes con tumores de tipo Siewert II de-

sarrollan metástasis en ganglios No 16a2 en el 14,4 % de los casos. Hay consenso en que la linfadenectomía de ganglios paraaórticos no mejora la supervivencia en pacientes con cáncer de estómago, pero hacen falta estudios para determinar si debería realizarse linfadenectomía paraaórtica en paciente con cáncer de la UEG (15).

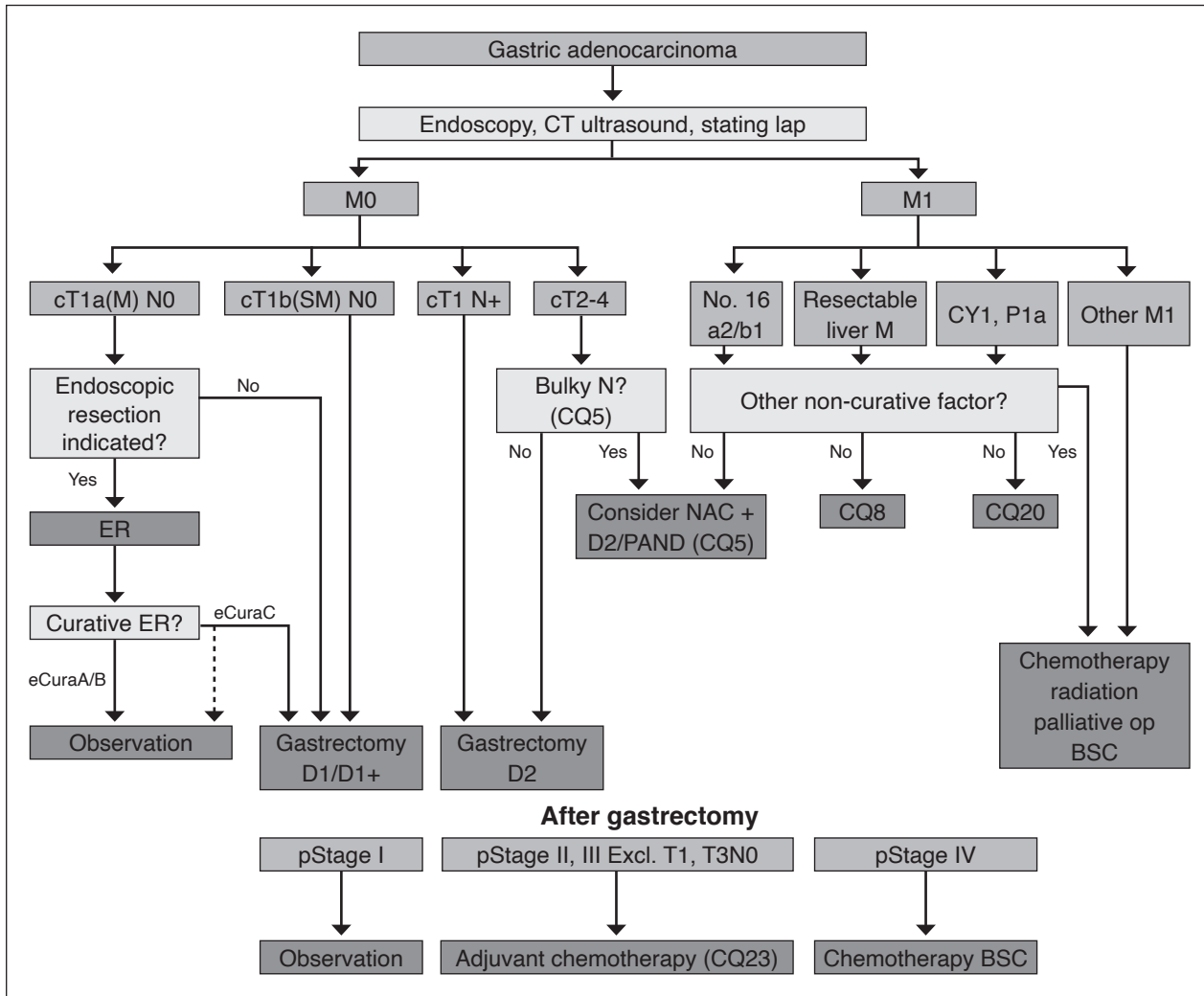


Fig. 3. Algoritmo del tratamiento estandarizado. El T, N, M y el estadiaje son realizados en consenso con la JGCA en su 15.ª edición y la 8.ª edición TNM (8) (Modificado de las guías JGCA).

Para los tumores de tipo II aún no está clara la estrategia óptima, algunos autores prefieren un abordaje abdominal con gastrectomía total y otros autores prefieren resección esofágica. Hay diferentes posibilidades para el abordaje de la esofagectomía, en países occidentales lo estándar es hacerlo a través de toracotomía lateral derecha con cirugía de tipo Ivor-Lewis, mientras que en países asiáticos la esofagectomía se realiza por toracotomía izquierda; durante los últimos años se ha desarrollado técnicas mínimamente invasivas con resultados comparables a la cirugía abierta (14).

Blank y cols. publicaron un análisis de una base de datos institucional prospectiva en la que se incluyeron 242 pacientes operados de adenocarcinoma de la UEG de tipo II (52 esofagectomía toracoabdominal –TAE– y 186 gastrectomía transhiatal –THG–), informan de supervivencia a 3 y 5 años significativamente más baja en THG respecto a TAE (48,5 % frente a 69,6 %; 38,8 % frente a 57,5 %; p = 0,02), concluyen que en tumores localmente avanzados de la UEG los pacientes pueden beneficiarse de TAE comparada con THG (16).

Se ha diseñado un ensayo prospectivo, Japanese Nationwide Prospective Trial of GEJ Cancer, para evaluar la incidencia de metástasis linfáticas, incluyendo mediastino, abdomen y ganglios paraaórticos. Se espera que este estudio sea decisivo para determinar la extensión óptima de la linfadenectomía en los tumores de la UEG, se incluyeron 371 pacientes en 2017, los resultados aún no han sido informados (15).

RESECCIÓN DE ÓRGANOS VECINOS

El mejor factor pronóstico, confirmado en casi todos los estudios es la resección radical (R0). Algunos estudios han mostrado ventajas potenciales en ampliar la resección gástrica a órganos adyacentes en los tumores T4b (17). Contrariamente, otros estudios informan un alto riesgo en la morbilidad y mortalidad posoperatorias, con pocos beneficios en la supervivencia, sugiriendo que las resecciones de este tipo solo deben hacerse en casos seleccionados. El valor de las resecciones multiviscerales sigue siendo controvertido. Los órganos más frecuentemente reseccionados en una gastrectomía son: bazo, páncreas, colon transverso y esófago.

ESPLENECTOMÍA

Casi siempre va acompañada de un segmento variable de páncreas distal, por lo que los datos disponibles relacionados con morbilidad y mortalidad en esplenectomía y pancreatectomía son casi superponibles. Cuando hay invasión pancreática, se recomienda hacer una esplenopancreatectomía distal junto con gastrectomía total, independientemente de la localización del tumor. El papel de la esplenectomía en el tratamiento quirúrgico del CG, sin infiltración del bazo, ha cambiado en los últimos años basado en las recientes evidencias disponibles:

- La esplenectomía no es necesaria para obtener una resección radical.
- La supervivencia de los pacientes sometidos a esplenectomía no es significativamente diferente a la de aquellos con preservación esplénica, incluso en tumores del tercio superior (18,19).
- Los pacientes sometidos a esplenectomía tienen una estancia hospitalaria y una incidencia de complicaciones posoperatorias significativamente mayor. La esplenectomía debe realizarse solamente en aquellos pacientes con infiltración tumoral o adherencia al bazo y/o páncreas, así como en los casos en los que hay evidencia clínica o intraoperatoria de afectación de los ganglios del hilio esplénico o del grupo ganglionar de la arteria gastropiloica izquierda, proximal.

COLECTOMÍA

En algunos estudios se plantea que los pacientes con invasión del colon o mesocolon tienen mejor supervivencia que los que tienen invasión de cualquier otro órgano, en general se aconseja la resección en bloque de estas estructuras cuando se comprueba su afectación (18).

RESECCIÓN ESOFÁGICA

La mayoría de los grupos coinciden en que la invasión esofágica es un factor pronóstico negativo en los pacientes con CG T4b (20,21).

OMENECTOMÍA

Se realiza frecuentemente cuando se practica una gastrectomía estándar para tumores T3 o más profundos. Para tumores T1-2 el epliplon más allá de 3 cm de la arteria gastropiloica podría ser conservado.

BURSECTOMÍA

Resección de la superficie peritoneal de la *bursa omentalis* o cavidad peritoneal menor que cubre la superficie anterior del páncreas y el plano anterior del mesocolon transverso, se recomendaba realizarla en tumores que afectaban la serosa posterior del estómago, se esperaban resultados de un ensayo aleatorizado y controlado, multicéntrico en el que participaron 57 hospitales, se incluyeron 1204 pacientes, 602 en cada brazo (bursectomía sí y bursectomía no) y no se demostró ventaja en la supervivencia al realizar bursectomía, tanto en el estudio general como en el análisis del subgrupo con tumores T4a. Concluyen que la omentectomía sin bursectomía debería ser el estándar en la cirugía D2 para tumores cT3-T4 resecables (22).

En los tumores proximales y del cardias pueden estar infiltrando parte del diafragma o los pilares, y la resección en bloque con el tumor no es un inconveniente desde una perspectiva técnica. La infiltración del pericardio también puede extirparse. Lo mismo sucede con la infiltración del peritoneo (con las consideraciones que se realizan más adelante sobre este tipo de afectación) y la pared anterior del abdomen. El hígado se puede afectar por contigüidad, en los tumores de la curvatura menor. Esta situación es diferente de la metástasis hematogénea, y está indicada la resección de la zona invadida, que suele ser el borde anterior de los segmentos 2 y 3 (23).

Una gastrectomía con inclusión de órganos vecinos debe hacerse solamente en pacientes con confirmación de un tumor T4b, con el fin de evitar resecciones innecesarias que podrían llevar a complicaciones evitables.

EXTENSIÓN DE LA LINFADENECTOMÍA

Algunos estudios han demostrado que es precisa una linfadenectomía D2 para obtener al menos 15 ganglios, necesarios para una adecuada estadificación patológica del tumor (24,25). El debate sobre las linfadenectomías D1 y D2 se ha inclinado a favor de la D2, que actualmente es el procedimiento estándar en el tratamiento del CG avanzado potencialmente curable. Es recomendada tanto por las guías japonesas de cáncer gástrico como también por la European Union Network of Excellence for Gastric Cancer (II EUNE Gastric Cancer International Workshop, Madrid, marzo de 2010).

Woo y cols. publicaron los resultados de un análisis de una base de datos internacional de EE. UU. y Corea en la que se incluyeron 25.289 pacientes, analizaron número de ganglios y lo relacionaron con la supervivencia, concluyeron que la supervivencia mejora entre 15 y 29 ganglios, que la mayor ventaja se alcanza con 29 ganglios resecados, más de 29 no repercute en la supervivencia (26).

EXTENSIÓN DE LINFADENECTOMÍA

Una diferencia importante en las guías de JGCA en cáncer gástrico 2010, respecto a la previa, es la simplificación del tipo de disección ganglionar, que ya no toma en cuenta la localización del tumor sino el tipo de gastrectomía (8). En las últimas guías de JGCA, completadas en 2018 y publicadas en 2020, se mantienen las mismas consideraciones de la previa, el único cambio relevante es que se excluyen los ganglios del hilio esplénico de la linfadenectomía D2.

- *Gastrectomía total*. D0: cualquier linfadenectomía menos que D1; D1: grupos: 1-7; D1+: D1 + grupos 8a, 9, 11p; D2: D1 + grupos 8a, 9, 11p, 11d, 12^a.
- *Gastrectomía distal*. D0: cualquier linfadenectomía menos que D1; D1: grupos: 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7; D1+: D1 + grupos 8a, 9; D2: D1 + 8a, 9, 11p, 12^a.
- *Gastrectomía con preservación pilórica*. D0: cualquier linfadenectomía menos que D1; D1: grupos 1, 3, 4sb, 4d, 6, 7; D1+: D1 + grupos 8a, 9.
- *Gastrectomía proximal*. D0: cualquier linfadenectomía menos que D1; D1: grupos 1, 2, 3a, 4sa, 4sb, 7; D1+: D1 + grupos 8a, 9, 11p.

Nota: para tumores que invaden esófago se incluye el 110 en D1+ (Tabla III).

INDICACIONES DE LINFADENECTOMÍA

- Linfadenectomía D1: está indicada en tumores cT1aN0 que no cumplan criterios de resección endoscópica submucosa, y cT1bN0 que sean histológicamente diferenciados midan 1,5 cm o menos de diámetro.

- *Linfadenectomía D1+*: está indicada en tumores cT1N0, indiferenciados y/o mayores de 1,5 cm de diámetro.
- *Linfadenectomía D2*: está indicada en tumores cT1N+ y en T2-T4 potencialmente curables.
- *Linfadenectomía D2+*: está clasificada como una gastrectomía no estándar, su utilidad sigue en discusión por las siguientes consideraciones:
 - El beneficio profiláctico de la linfadenectomía paraaórtica ha sido rechazado por un ensayo aleatorizado (26).
 - Aunque pueda realizarse una resección R0 en tumores con afectación ganglionar paraaórtica, el pronóstico es sombrío.

Disecciones:

- *Disección del grupo No10*, con o sin esplenectomía en pacientes con tumores altos que invadan la curvatura mayor (D2 + No 10).
- *Disección del No 14v*, el papel de la linfadenectomía del grupo 14v es controvertido. Aunque se podrían beneficiar de ello los pacientes con metástasis en el grupo 6 (D2 + No 14v).
- *Disección del No 13*, la afectación del grupo 13 se define como metástasis, sin embargo cuando el tumor invade al duodeno debería considerarse regional, por lo que una linfadenectomía de este grupo (D2 + No 13) podría ser una opción cuando se practican gastrectomías potencialmente curativas en este tipo de tumores.
- *Disección del No 16*, se considera en pacientes con afectación ganglionar extensa, posterior a quimioterapia neoadyuvante (D2 + No 16).

RECONSTRUCCIÓN DESPUÉS DE GASTRECTOMÍA

Los siguientes métodos de reconstrucción son los más frecuentemente usados, cada uno tiene ventajas y desventajas:

- *Gastrectomía total*: esofagoyeyunostomía en Y de Roux (con o sin pouch), interposición yeyunal o *double tract method*.
- *Gastrectomía distal*: gastroduodenostomía (Billroth I), gastroyeyunostomía o Billroth II, gastroyeyunostomía en Y de Roux o interposición yeyunal.
- *Gastrectomía con preservación pilórica*: gastrogastrostomía.
- *Gastrectomía proximal*: esofagogastrectomía, interposición yeyunal o *double tract method*.

POSOPERATORIO: MORBILIDAD, MORTALIDAD

En las últimas décadas la cirugía del CG ha registrado un gran avance en la valoración de los riesgos quirúrgicos, en la técnica quirúrgica y en el manejo perioper-

torio, que ha llevado a una reducción en la mortalidad posoperatoria. En el presente, en los países occidentales tenemos una mortalidad posoperatoria en el rango de 2-5 % (28,29). A pesar de la mejoría, seguimos en desventaja con respecto a las estadísticas japonesas que tienen una mortalidad de 0,8-2,7 % (30,31).

En un estudio reciente Van Putten y cols. analizaron el impacto de la centralización de la cirugía gástrica, incluyeron 7204 pacientes. Los pacientes operados en el periodo de centralización tuvieron una tasa de mortalidad a los 30 días menor que en el periodo no centralizado desde 6,5 % a 4,1 % ($p = 0,004$) y una disminución de la mortalidad a 90 días de 10,6 a 7,2 % ($p = 0,002$). La tasa de supervivencia se incrementa con la centralización de 55,4 % a 58,5 % ($p = 0,031$), concluyeron que la centralización de la cirugía del cáncer gástrico está asociada a reducción de la mortalidad posoperatoria y mejora la supervivencia (32).

Las complicaciones posoperatorias están relacionadas directamente con el tipo de gastrectomía, resecciones asociadas y extensión de la linfadenectomía. La gastrectomía total está relacionada con más y más graves complicaciones si se compara con la gastrectomía distal (morbilidad: 12,9-37,5 frente a 8,9-14 %; mortalidad: 2-12,5 frente a 0,9-1,6 %) (33).

Las complicaciones más frecuentes, relacionadas con la cirugía se repasan a continuación.

DEHISCENCIA DE ANASTOMOSIS

Hay que resaltar que esta complicación se relaciona con una tasa de mortalidad muy alta, por encima del 50 %, incluso cuando la anastomosis que falla es la gastroyeyunal. Debido a que hay muchas diferencias en la magnitud de la dehiscencia, las conductas son muy variadas, desde una posición conservadora que puede incluir: descompresión del área de anastomosis con sonda nasogástrica, soporte nutricional –preferiblemente enteral–, antibióticos de amplio espectro y drenaje de colecciones en los casos que sea necesario, hasta reintervención precoz o posterior al fracaso de la conducta conservadora.

Las innovaciones más recientes en el tratamiento de las dehiscencias se han producido en técnicas endoscópicas con colocación de clips y diferentes tipos de pegamentos de fibrina y en la radiología intervencionista con el uso de prótesis autoexpandibles recubiertas, además de las diferentes técnicas de drenaje percutáneo (34-36).

FÍSTULA DEL MUÑÓN DUODENAL

Es poco frecuente, alrededor del 3 %, pero es una complicación muy grave y con una mortalidad global del 7-67 % (37). Sin embargo, pueden cerrarse de forma

espontánea entre el 28-92 % (38). El manejo es preferiblemente médico, con tratamiento de las infecciones, drenaje adecuado de la fístula, protección de la piel, vigilancia de balance hidroelectrolítico y soporte nutricional. Solamente se deben operar los pacientes que presentan complicaciones que no se pueden tratar de otra forma, tales como sepsis abdominal grave, hemorragia exanguinante o fístulas a órganos vecinos. Se ha considerado el uso del octreotido, pero, si bien es cierto que puede disminuir el débito de la fístula, no se ha demostrado que aumente la frecuencia de cierre espontáneo.

FÍSTULA PANCREÁTICA

Se define como salida de cualquier cantidad de fluido medible a través de drenaje o de la herida quirúrgica, después del tercer día posoperatorio, con concentración de amilasa superior a tres veces el valor sérico (39).

Continúa siendo un problema después de una gastrectomía, fundamentalmente asociada a pancreatoplenectomía. En algunas series es una de las complicaciones con mayor valor predictivo de muerte (3,4).

Al igual que en las anteriores complicaciones, es muy importante el drenaje adecuado, soporte nutricional, vigilancia balance de electrolitos y antibióticos en los casos que lo ameriten. El octreotido es un potente inhibidor de la secreción pancreática, por lo que es útil para disminuir el débito de la fístula con la consiguiente limitación de pérdidas de electrolitos. El octreotido no tiene utilidad profiláctica.

Si persiste la fístula pancreática a pesar de las medidas conservadoras, el siguiente paso es el tratamiento endoscópico. Se puede realizar papilotomía para descompresión del conducto pancreático y/o colocación de prótesis. También se han utilizado diferentes pegamentos para obliterar la fístula, con resultados diversos (40).

FÍSTULA QUILOSA

Se define como salida de fluido por el drenaje o herida, de aspecto lechoso, mayor de 200 ml, diarios con una tasa de triglicéridos fístula/suero mayor de 2 (41). Es una complicación quirúrgica después de cirugía abdominal, mayormente relacionada con cirugías en el retroperitoneo. Se produce por lesión de la cisterna de quilo, conducto torácico o alguno de sus afluentes. Es infrecuente en la cirugía gástrica.

La fístula quilosa causa una pérdida permanente de agua, electrolitos, proteínas, grasas y vitaminas liposolubles que deterioran el estado nutricional, se incrementa el riesgo de infecciones, complicaciones de la herida, inmunosupresión y aumenta la estancia hospitalaria. El pronóstico es bueno, aproximadamente el 80 % cierran espontáneamente en un periodo de 10 a 90 días. Se re-

comienda dieta oral con triglicéridos de cadena media, y se utilizan, con éxito variable, fármacos como somatostatina, octreotido y orlistat (42). La cirugía tiene lugar cuando falla el tratamiento conservador.

CIRUGÍA DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

A pesar de que los últimos avances en quimioterapia sistémica han mejorado la supervivencia de los pacientes con tumores gastrointestinales metastásicos, su impacto en cáncer gástrico sigue siendo moderado. El tratamiento sistémico combinando dos o más fármacos ha demostrado diferencias significativas en supervivencia global frente al tratamiento de soporte o con agente único (43). Sin embargo, la supervivencia a largo plazo del cáncer gástrico avanzado no excede el 3 %, con una supervivencia media en torno a los 10 meses. La adición de trastuzumab al tratamiento mejora significativamente la supervivencia en el grupo de pacientes HER-2 positivos, alcanzando los 13,8 meses (44,45).

ENFERMEDAD METASTÁSICA HEPÁTICA

El hígado es el sitio más frecuente de metástasis hematógenas en el CG, aparecen en cerca del 40 % de los pacientes con CG en el transcurso de la enfermedad. Se consideran metástasis sincrónicas a las detectadas simultáneamente con la enfermedad o hasta 6 meses después de la cirugía, a partir de entonces se consideran metacrónicas (46). La supervivencia global con quimioterapia sistémica a los 5 años no supera el 2 % (47).

La resección de metástasis hepáticas podría estar indicada en pacientes seleccionados, sin enfermedad extrahepática, en los que se pueda hacer una resección completa, consiguiendo un R0, sin comprometer la función hepática (48). El pronóstico después de la cirugía sigue siendo malo, se presenta recurrencia intrahepática en aproximadamente 2/3 de los pacientes, aunque se han informado tasas de supervivencia a los 5 años de 10-40 %. Sin embargo, en Occidente es poco frecuente el tratamiento quirúrgico de la enfermedad metastásica hepática, alrededor del 60 % de los pacientes no recibe tratamiento específico, incluyendo pacientes con metástasis pequeñas y/o limitadas (49).

A pesar de que se ha incrementado la evidencia a favor de la cirugía en pacientes seleccionados con cáncer gástrico con metástasis hepáticas debería ser valorada con cautela. Investigaciones recientes indican que la infusión de quimioterapia a través de la arteria hepática, la radioterapia y la ablación con radiofrecuencia tienen un papel importante como alternativa en estos pacientes. Son necesarios ensayos clínicos prospectivos aleatorizados para clarificar las indicaciones y las estrategias quirúrgicas en la enfermedad metastásica del cáncer gástrico (49).

ENFERMEDAD PERITONEAL

Además de estar presente al diagnóstico en un 10-30 % de los pacientes, la carcinomatosis peritoneal es la forma de recidiva tumoral más frecuente y en muchas ocasiones la única localización en pacientes con cáncer gástrico tratados con intención curativa. Los pacientes con carcinomatosis peritoneal no presentan supervivencia a largo plazo y la mediana de supervivencia es de 6 meses. En el 50 % de los pacientes con carcinomatosis peritoneal y en el 5 % de los pacientes sin carcinomatosis, existen células tumorales intraperitoneales libres y viables capaces de implantarse en el peritoneo y dar lugar a nuevas metástasis. Un porcentaje muy elevado de pacientes sin carcinomatosis con citología peritoneal positiva desarrolla recurrencia peritoneal. En esta situación, no hay tratamiento estándar y, aunque existen pocos estudios que evalúen específicamente el valor de la quimioterapia sistémica en carcinomatosis peritoneal gástrica, las guías terapéuticas actuales recomiendan quimioterapia sistémica paliativa. Shirao y cols. publicaron en 2013 un estudio de fase III aleatorizado comparativo del efecto de dos regímenes diferentes de quimioterapia sistémica en 237 pacientes con cáncer gástrico y carcinomatosis peritoneal. La diferencia en supervivencia global no fue estadísticamente significativa (9,4 frente a 10,5 meses para monoterapia en comparación con tratamiento combinado), pero a los 3 años de seguimiento, solo 3 pacientes de toda la corte seguían vivos (51). Se impone por tanto la necesidad de buscar alternativas de tratamiento con impacto en la supervivencia de estos pacientes.

Aunque en la mayoría de los casos solo es posible un abordaje paliativo, algunos pacientes seleccionados se podrían beneficiar de nuevas estrategias terapéuticas que persiguen la eliminación completa de la enfermedad macroscópica y microscópica mediante la combinación de cirugía y quimioterapia intraperitoneal. Pese a que la administración de quimioterapia intraperitoneal ha mostrado excelentes resultados de supervivencia en carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal (52), los resultados no son extrapolables a la enfermedad peritoneal de origen gástrico.

Esta estrategia de tratamiento se comenzó a aplicar en carcinomatosis peritoneal de origen gástrico en Japón en los años noventa. Posteriormente, Yonemura incorporó las técnicas de peritonectomía descritas por Sugarbaker (53) y concluyó que con esta técnica se obtienen los mejores resultados en el tratamiento del cáncer y la carcinomatosis gástrica, con supervivencia del 26 % a los 5 años en pacientes con citorreducción completa (54). Estos resultados han sido refrendados en Europa, entre otros, por el grupo de Gilly en Lyon. En los pacientes en los que fue posible la eliminación completa de la enfermedad macroscópica (R0), Glehen y cols. presentan una supervivencia media de 21,3 meses

frente a 6,1 meses para citorreducción incompleta ($p < 0,0001$) (55). Una revisión sistemática reciente que incluye 10 estudios con un total de 441 pacientes tratados demuestra una supervivencia media global de 7,9 meses que asciende a 15 meses en pacientes con citorreducción completa. En dos de los estudios incluidos se describe una supervivencia del 13 % a los 5 años. La mortalidad y morbilidad derivadas de la técnica fue del 4,8 y 21,5 %, respectivamente (56). Por tanto, la estrategia parece que podría ser aplicada en países occidentales con igual éxito que en Japón, con una morbilidad y mortalidad aceptables.

En todos los estudios publicados, la citorreducción completa es un factor pronóstico independiente. Sin embargo, la proporción de pacientes con cáncer gástrico y carcinomatosis en quienes se consigue una citorreducción completa es menor del 30 %. Yonemura y cols. comunicaron una nueva estrategia de tratamiento neoadyuvante bidireccional de la carcinomatosis de origen gástrico denominada NIPS (*neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy*) con el objeto de incrementar la proporción de pacientes que pudieran alcanzar una citorreducción completa y por lo tanto mejorar su pronóstico. Combina la quimioterapia neoadyuvante por vía intraperitoneal y sistémica para erradicar los implantes peritoneales y las células libres intraperitoneales para así facilitar la citorreducción quirúrgica (57). Recientemente ha publicado los datos sobre seguridad y eficacia del tratamiento bidireccional sobre 79 pacientes sometidos a tratamiento bidireccional neoadyuvante seguido de citorreducción y quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria: los pacientes sometidos a citorreducción sobrevivieron significativamente más que los pacientes no sometidos a cirugía, con supervivencias a los 2 años del 40 y 20 %, respectivamente; en relación con el grado de citorreducción, los pacientes con citorreducción completa sobreviven significativamente más que aquellos en los que la citorreducción es incompleta, mientras que no hay diferencias entre estos pacientes y los no operados; de los 79 pacientes, 65 tenían citología positiva antes del NIPS (82 %) y se negativizó en 41 (63 %). Al comparar el grado de citorreducción en relación con la citología después de la NIPS, la citorreducción fue completa en 27 de 52 pacientes con citología negativa, y en 4 de 27 pacientes con citología positiva ($p < 0,001$). Los pacientes con citología negativa sobreviven significativamente más que aquellos que tienen citología positiva (58).

Desiderio y cols. publicaron recientemente un metaanálisis en el que incluyeron 11 estudios aleatorizados y 29 no aleatorizados, concluyen que el uso de HIPEC como estrategia profiláctica aporta ventaja en la supervivencia y sugieren que los pacientes que tienen citología peritoneal positiva y afectación ganglionar limitada son los que más pueden beneficiarse de esta técnica (59).

Aunque se sigue considerando un tratamiento experimental, los datos publicados por algunos grupos re-

sultan alentadores. Sería deseable contar con estudios prospectivos aleatorizados que permitieran avanzar en la identificación de subgrupos de pacientes que pudieran obtener los mayores beneficios de este tipo de abordaje. En la actualidad se considera que pacientes con Índice de Carcinomatosis Peritoneal (ICP) mayor de 6 no es un buen candidato a cirugía citoreductora más HIPEC con intención curativa. Se recomienda ofrecer este tipo de tratamiento solo en centros de referencia con experiencia avalada y a ser posible dentro de ensayos clínicos.

CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA EN EL CÁNCER GÁSTRICO

La limitación técnica de la gastrectomía laparoscópica reside fundamentalmente en la linfadenectomía, los grupos que presentan grandes series incluyen solamente pacientes con estadios iniciales en los que está indicado linfadenectomía D1 o D1+ (60). En cuanto a la gastrectomía total, no existen estudios aleatorizados que evalúen esta cirugía, además de la linfadenectomía se presenta otra dificultad: ha sido muy difícil estandarizar la técnica de anastomosis esofagoyeyunal incluso para cirujanos expertos. En las guías japonesas de CG de 2010 (8) se considera a la gastrectomía laparoscópica como un tratamiento en fase de investigación, sin embargo desde entonces se han publicado resultados muy positivos en gastrectomías con preservación pilórica y gastrectomías distales en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico precoz: Tanaka y cols. (61) publicaron una serie de 418 PPG, realizaron 99 por laparoscopia y 319 por vía abierta, no encontraron diferencias en cuanto a complicaciones, en promedio la cirugía laparoscópica fue más larga que la abierta (270 frente a 195 min) y requirió menos analgesia: Katai y cols. presentaron un estudio prospectivo multicéntrico de fase II en el que participaron 17 hospitales, incluyeron pacientes con tumores en estadio IA y IB, un total de 176 pacientes sometidos a gastrectomía distal por laparoscopia y la linfadenectomía que le correspondiese según las guías de CG, y concluyeron que la gastrectomía laparoscópica distal es una técnica segura, cuando es realizada por cirujanos capacitados, en términos de dehiscencia de anastomosis y fístula pancreática (62). En las guías de la JCGA de 2014 se recomendó la cirugía laparoscópica para pacientes con cáncer gástrico en estadio clínico I de localización distal, con un grado de recomendación B. Sin embargo, en las guías de 2018 resaltan que los cirujanos deberán ser conscientes de que existe una curva de aprendizaje y que se debería decidir utilizar esta técnica con discreción en cada institución, basada en la experiencia del equipo de cirujanos (9).

Se esperaban con gran expectativa los resultados de dos importantes estudios de fase III que comparan gastrectomía distal laparoscópica con gastrectomía distal abierta, uno realizado en Japón (JCOG0912) y otro

en Corea (KLASS-01), ambos han sido publicados muy recientemente con las siguientes conclusiones:

- JCOG0912: “Fue confirmada la no inferioridad de la gastrectomía distal asistida por laparoscopia, y ha sido establecida como un tratamiento estándar para cáncer gástrico estadio I” (63).
- KLASS01: “El análisis por intención de tratar confirma la no inferioridad del abordaje laparoscópico comparado con el abordaje abierto, la supervivencia global a los 5 años ha sido del 94,2 % en el grupo laparoscópico y del 93,3 % en el grupo de cirugía abierta” (64).

En cuanto a la situación europea respecto a la cirugía del cáncer gástrico por laparoscopia, Chevally y cols. publicaron recientemente una revisión en la que concluyen: “En Europa la cirugía por laparoscopia en el cáncer gástrico causa menos pérdida sanguínea, acorta la estancia hospitalaria y se obtiene un número similar de ganglios”. Se han iniciado dos ensayos europeos, el primero, LOGICA-trial (65) en Holanda, es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado que compara gastrectomía por cáncer, abierta y laparoscópica (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02248519). El segundo, STOMACH-trial (66), es también un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado que compara gastrectomía abierta y laparoscópica pero después de quimioterapia neoadyuvante, es internacional (Alemania, Holanda, España, Reino Unido) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02130729).

REHABILITACIÓN MULTIMODAL (RM) O ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY (ERAS)

El concepto de ERAS también conocido como cirugía *fast-track* o rehabilitación multimodal fue propuesta inicialmente por el profesor Henrik Kehlet en 1997, en Dinamarca, usa estrategias de medicina basada en la evidencia para minimizar los efectos del estrés asociado a la cirugía, intenta restaurar la función fisiológica normal en el menor tiempo posible, acortando la estancia hospitalaria y promoviendo una rápida recuperación. El concepto ERAS no incluye innovación alguna en la gastrectomía, sino que se centra en la optimización del tratamiento convencional perioperatorio.

Los pacientes con cáncer gástrico invariablemente tienen algún grado de desnutrición y alguna deficiencia en el sistema inmune incluso antes de operarse. La gran respuesta al estrés generado por la cirugía y la anestesia produce más depresión del sistema inmune, dando como resultado un retraso en la cicatrización y un incremento en el riesgo de infección, íleo, formación de fístulas y otras complicaciones. En pacientes con cáncer gástrico, ERAS puede reducir la inflamación perioperatoria, mejora la inmunidad y la nutrición, acorta la hospitalización y acelera la rehabilitación (67).

La filosofía de la RM implica varios puntos que se contraponen a tendencias más tradicionales. Así, medidas como el ayuno limitado y la ingesta de bebidas carbohidratadas 2 horas antes de la operación, estrategias anestésicas más especializadas, cirugía mínimamente invasiva, movilización y tolerancia oral precoz durante el posoperatorio inmediato, indicación y colocación más restrictiva de sondas y drenajes, entre otras, hacen que la recuperación del paciente sea más precoz y con mejores resultados respecto al abordaje tradicional (68).

CORRESPONDENCIA:

Carlos Miliani Molina
Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo
Hospital Universitario de Fuenlabrada
Camino del Molino, 2
28942 Fuenlabrada, Madrid
e-mail: cmiliani.hflr@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Zaoyang Tan. Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Review. *Med Sci Monit* 2019;25:3537-42.
2. Nakajima. Gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer* 2002;5:1-5.
3. Berrino F, de Angelis R, Sant M, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-1996: results of the EURO-CARE-4 STUDY. *Lancet Oncol* 2007;8:773-83.
4. Bonenkamp JJ, Songun, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995;345:745-8.
5. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized controlled surgical trial. *Lancet* 1996. 347:995-9.
6. Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15 year follow up results of the randomized nationwide Dutch D1 D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-49.
7. Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch Gastric Cancer Group trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2041-22.
8. AJCC Cancer Staging Manual 2017. 8th edition. New York, NY: Springer; 2017.
9. Japanese Gastric Cancer Association, Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018. 5th edition. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01042-y>
10. Hao Wang, Weihong Guo, Yanfeng Hu, et al. Superiority of the 8th edition of the TNM staging system for predicting overall survival in gastric cancer: Comparative analysis of the 7th and 8th editions in a monoinstitutional cohort. *Mol Clin Oncol* 2018;9:423-31.
11. Rodríguez J, Sasako M, Osorio J. TNM 7.^a edición 2009 (UICC/AJCC) y clasificación Japonesa 2010 en cáncer gástrico. Hacia la simplicidad y estandarización en el manejo del cáncer gástrico. *Cir Esp* 2011;89(5):275-81. DOI:10.1016/j.ciresp.2010.10.011
12. Shang-Yu W, Chun-Nan Y, Hsiang-Lin L, et al. Clinical Impact of positive surgical margin status on gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Surg Oncol* 2009;16:2738-43.
13. Morgagni P, La Barba G, Saragoni L. Resection Margins in Gastric Cancer. Surgery in the multimodal management of gastric

- cancer. De Manzoni G, Roviello F, Siquini W, editors. Foreword by Keiichi Maruyama. Italia: Springer-Verlag; 2012.
14. Mullen JT, Kwak EL, Hong TS. What's the best way to treat GE junction tumors? Approach like Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3780-5.
 15. Hashimoto T, Kurokawa Y, Mori M, et al. Surgical Treatment of Gastroesophageal Junction Cancer. *J Gastri Cancer* 2018 Sep;18(3):209-217.
 16. Blank S, Schmidt T, Heger P, et al. Surgical strategies in true adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEGII): thoracoabdominal or abdominal approach? *Gastric Cancer* 2018;21:303-14.
 17. De Manzoni G, Zanoni A, Pedrazzani C. Surgical treatment of Gastric Cancer Infiltrating the Esophago-gastric Junction. In: Surgery in the multimodal management of gastric cancer. De Manzoni G, Roviello F, Siquini W, editors. Foreword by Keiichi Maruyama. Italia: Springer-Verlag; 2012.
 18. Carboni F, Lepiane P, Santoro R, et al. Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma: 25 years experience. *J Surg Oncol* 2005;90:95-100.
 19. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006;93:559-63.
 20. Bonekamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:908-14.
 21. Wakatsuki K, Takayama T, Ueno M, et al. Characteristics of gastric cancer with esophageal invasion and aspects of surgical treatment. *World J Surg* 2009;33(7):1446-53.
 22. Kurokawa Y, Doki Y, Mizusawa J, et al. Bursectomy versus Omentectomy alone for resectable gastric cancer (JCOG1001): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(7):460-8.
 23. Dhar DK, Kubota H, Tachibana M, et al. Prognosis of T4 gastric carcinoma patients: an appraisal of aggressive surgical treatment. *J Surg Oncol* 2001;76:278-82.
 24. Suárez García A, Cuberes Monserrat R. Tumores Gástricos Malignos. En: Parrilla Paricio P, Landa García I, editores. *Cirugía de la AEC. 2.ª edición*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
 25. Smith BR, Stabile BE. Aggressive D2 Lymphadenectomy is required for accurate pathologic staging of gastric adenocarcinoma. *Am Surgeon* 2006;72:849-52.
 26. Woo Y, Goldner B, Ituarte P, et al. Lymphadenectomy with optimum of 29 Lymph nodes retrieved associated with improved survival in advanced gastric cancer: a 25.000 patient international study. *J Am Coll Surg* 2017;224(4):546-55.
 27. Verlato G, Roviello F, Marchet A, et al. Indexes of surgical quality in gastric cancer surgery: experience of an Italian network. *An Surg Oncol* 2009;16:594-602.
 28. Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, et al. Evaluation of double tract reconstruction after total gastrectomy in patients with gastric cancer prospective randomized controlled trial. *World J Surg* 2009;33(9):1882-8.
 29. Pedrazzani C, Marelli D, Rampone B, et al. Postoperative complications and functional results after subtotal gastrectomy with Billroth II reconstruction for primary gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2007;52:1757-63.
 30. Gil-Rendo A, Hernández-Lizoain JL. Risk factors related to operative morbidity in patients undergoing gastrectomy for gastric cancer. *Clin Tncol* 2006;8:354-61.
 31. Ikeguchi M. Postoperative morbidity and mortality after gastrectomy for gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1517-20.
 32. Van Putten M, Nellen SD, Lemmens VEPP, et al. Overall survival before and after centralization of gastric cancer surgery in the Netherlands. *Br J Surg* 201;105(13):1807-15.
 33. Ozer I, Bostanci EB, Orug T, et al. Surgical outcomes and survival after multiorgan re-section for locally advanced gastric cancer. *Am J Surg* 2009;198:25-30.
 34. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. *Italian Gastrointestinal tumor study group*. *Ann Surg* 1999;230:170-8.
 35. Rodella L, Laterza E, de Manzoni G, et al. Endoscopic clipping of anastomotic leakages in esophagogastric surgery. *Enscopy* 1998;30:453-6.
 36. Salminen P, Gullichsen R, Laine S. Use of self-expandable metal stents for the treatment of esophageal perforations and anastomotic leaks. *Epub Surg Endosc* 2009;23:1526-30.
 37. Shubert D, Scheidbach H, Kuhn R, et al. Endoscopic treatment of thoracic esophageal anastomotic leaks by using silicone-covered, self expanding polyester stents. *Gastrointest Endosc* 2005;61:891-6.
 38. Tarazi R, Coutsofides T, Steiger E, et al. Gastric and duodenal cutaneous fistulas. *World J Surg* 1983;7:463-73.
 39. Garden O, Kikes E, Carter D. Surgical and nutritional management of postoperative duodenal fistula. *Dig Dis Sci* 1988;33:30-5.
 40. Bassi C, Dervenis C, Buturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138:8-13.
 41. Fischer A, Baier P. Endoscopic management of pancreatic fistulas secondary to intraabdominal operation. *Surg Endosc* 2004;18:706-8.
 42. Yol S, Bostanci E, Ozogul Y, et al. A rare complication of D3 dissection for gastric carcinoma: Chyloperitoneum. *Gastric Cancer* 2005;8:35-8.
 43. Fairweather M, Santos A, Ravindra K, et al. Chylous ascites. *Am Surg* 2010;76:442-4.
 44. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24:2903-9.
 45. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova, et al.; ToGA. Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy vs chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;16:376(9749):1302.
 46. Yang D, Hendifar A, Lenz C, et al. Survival of metastatic gastric cancer: significance of age, sex and race/ethnicity. *J Gastrointest Oncol* 2011;2:77-84.
 47. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, et al. Gastric adenocarcinoma. Review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005;241:27-39.
 48. Okano K, Maeb, Ishimura K, et al. Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg* 2002;235:86-91.
 49. Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Benefits and limits of hepatic resection for gastric metastases. *Am J Surg* 2001;181:279-83.
 50. Luo Z, Rong Z, Huang Ch. Surgery strategies for gastric cancer with liver metastasis. *Frontiers in Oncology* 2019;Dec 6;9:1353.
 51. Kerkar SP, Kemp CD, Avital I, et al. Liver resections in metastatic gastric cancer. *HPB* 2002. 12:589-96.
 52. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1996-2004.
 53. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(9):2426-32.
 54. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221(1):29-42.
 55. Yonemura Y, Bandou E, Kinoshita K, et al. Effective therapy for peritoneal dissemination in gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12(3):635-48.
 56. Glehen O, Schreiber V, Cotte E. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004;139(1):20-6.

57. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality and morbidity. *J Surg Oncol* 2011;104(6):692-8.
58. Yonemura Y, Bandou E, Sawa T, et al. Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(6):661-5.
59. Yonemura Y, Endou Y, Shinbo M, et al. Safety and efficacy of bidirectional chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer: selection for cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 2009;100(4):311-16.
60. Roig-García J, Girmonés-Vilá J, Garsot-Savall E, et al. Gastrectomía por laparoscopia en el cáncer gástrico. Experiencia en una serie de 56 pacientes. *Cir Esp* 2008;83(2):65-70.
61. Tanaka N, Katai H, Saka M. Laparoscopy assisted pylorus preserving gastrectomy: a matched case-control study. *Surg Endosc* 2011;25:114-8.
62. Katai H, Sasako M, Fukuda K, et al. Safety and feasibility of laparoscopy assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG 0703). *Gastric Cancer* 2010; 13:238-44.
63. Katai H, Mizusawa J, Morita S, et al. Randomized phase III trial of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer (JCOG0912). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 15):4020.
64. Kim HH, Han SY, Kim MC, et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with Stage I gastric cancer: the KLASS0-01 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:506-13.
65. Haverkamp L, Brenkman J, Seesing M, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer, a multicenter prospectively randomized controlled trial (LOGICA-trial). *BMC Cancer* 2015;15(1):556.
66. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, et al. Surgical techniques, open versus minimally invasive gastrectomy after chemotherapy (STOMACH-trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:123.
67. Wang W, Tu Ch, Shao CH, et al. Impact of enhanced recovery after surgery on postoperative rehabilitation, inflammation, and immunity in gastric carcinoma patients: a randomized clinical trial. *Braz J Med Biol Res* 2019;52(5). DOI:10.1590/1414-431X20198265
68. Bruna M, Vorwald P, Ortega S, et al. Rehabilitación multimodal en la cirugía de resección gástrica. *Cir Esp* 2017;95(2):73-82.

Tratamiento perioperatorio del cáncer gástrico

F. LOSA GASPÁ

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia, ICO Hospitalet Barcelona. Hospital de Sant Joan Despí Moises Broggi. Sant Joan Despí, Barcelona

RESUMEN

El tratamiento perioperatorio con quimioterapia antes y después de la cirugía en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado se presenta como una fuerte alternativa a la cirugía como tratamiento inicial. Promueve el control local de la enfermedad y un mayor porcentaje de resecciones completas.

Tres ensayos de fase III con quimioterapia perioperatoria han demostrado de manera significativa un mayor índice de resecciones curativas y una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Estos resultados han llevado a que la quimioterapia perioperatoria se adopte como un nuevo estándar de tratamiento para el cáncer de estómago en estadios II y III.

El *performance status*, la edad y las comorbilidades asociadas ayudarán a decidir el régimen de quimioterapia preoperatoria más apropiado entre un triplete sin antraciclinas, como el esquema FLOT actualmente de elección, un triplete como ECF o un doblete con cisplatino y 5-FU.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico. Quimioterapia perioperatoria. Quimioterapia neoadyuvante.

INTRODUCCIÓN

La necesidad de encontrar una manera de mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico localizado y localmente avanzado ha llevado a la creación de la llamada estrategia “perioperatoria”, que consiste en la administración de una quimioterapia

ABSTRACT

Perioperative treatment with chemotherapy before and after surgery in patients with locally advanced gastric cancer is presented as a strong alternative to surgery as the initial treatment. It promotes local control of the disease and a higher percentage of complete resections.

Three phase III trials with perioperative chemotherapy have significantly demonstrated a higher rate of curative resections and a significant improvement in progression-free survival and overall survival. These results have led to perioperative chemotherapy being adopted as a new standard of treatment for stage II and stage III stomach cancer.

Performance status, age and associated co-morbidities will help decide the most appropriate perioperative chemotherapy regimen among an anthracycline-free triplet, such as the FLOT regimen currently of election, or one like ECF triplet, or a doublet with cisplatin and 5-FU.

KEYWORDS: Gastric cancer. Chemotherapy perioperative. Neoadjuvant chemotherapy.

(QT) neoadyuvante antes de realizar un tratamiento radical de cirugía seguido de quimioterapia adyuvante posoperatoria.

El objetivo de este enfoque es mejorar la supervivencia global (SG) mediante la reducción del tamaño tumoral que permita un tratamiento quirúrgico más eficaz, con una mayor proporción de resecciones completas

que reducirían el riesgo de recaídas locales y, a la vez, un buen control de la enfermedad a distancia erradicando la enfermedad micrometastásica.

ESTUDIOS DE FASE II

Los primeros estudios fueron desarrollados por Ajani y cols. (1), quienes en su estudio fase II incluyeron a 48 pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado potencialmente resecable, a los que se les administraban tres ciclos de quimioterapia preoperatoria basada en etopósido, doxorubicina y cisplatino, y dos ciclos adicionales con el mismo esquema de quimioterapia tras la cirugía; consiguieron que el 85 % de los pacientes fueran intervenidos y en el 77 % de los casos se logró una cirugía radical (CR0).

Estos mismos investigadores realizaron un segundo estudio, utilizando el mismo régimen, pero esta vez administrando dos ciclos de quimioterapia previos a la cirugía y tres posoperatoriamente, con un 100 % de cirugías, de las cuales un 72 % fueron CR0 (2).

Posteriormente, otro estudio de fase II de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado conducido por Rougier (3) se planteaba la administración de quimioterapia previa a la cirugía con 5-fluorouracilo (5-FU) en infusión continua (IC) y cisplatino. El 56 % de los pacientes presentó una respuesta objetiva y en el 60 % de los casos pudieron ser sometidos a una cirugía radical con intención curativa. La mediana de supervivencia a los 3 años fue del 38 %, superior a los controles históricos, y respecto a la tolerancia, este estudio, al igual que en los estudios de fase II anteriormente citados, objetivó que el uso del tratamiento quimioterápico neoadyuvante era bien tolerado y no comportaba un aumento de la morbimortalidad operatoria.

En el estudio de Wilke (4), 34 pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado y no resecables estadiificados por laparoscopia recibieron tratamiento quimioterápico neoadyuvante con etopósido, adriamicina y cisplatino. Posteriormente, y después de un *second look* se realizaba la cirugía radical en aquellos pacientes que presentaban una respuesta parcial o completa de la enfermedad. Se administraban dos ciclos más de la misma quimioterapia después de la cirugía. La toxicidad fue aceptable, sin incremento en la morbimortalidad, y se consiguió una mediana de supervivencia de 18 meses con un porcentaje de pacientes vivos a 2 años del 26 %.

Finalmente, un reciente estudio de fase II trató a los pacientes con un triplete con docetaxel, cisplatino y 5-FU en IC (DCF) en adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica localmente avanzado, se les administraban 3 ciclos preoperatoriamente y 3 ciclos tras la cirugía. El objetivo principal del estudio era mejorar la tasa de resecciones completas, y como objetivos secundarios estaban la respuesta, la toxicidad y la supervivencia. Fueron reclutados 43 pacientes, de los cuales 41 llegaron a la cirugía a pesar de documentarse hasta

un 47 % de toxicidades de grado III/IV durante la quimioterapia. En todos los pacientes intervenidos se logró la resección completa CR0. La supervivencia global a 3 años fue del 60 % (5).

Cabe destacar por último que se han desarrollado también estudios con quimiorradioterapia concomitante previa a la cirugía. Roth (6) llevó a cabo un estudio de fase I/II con pacientes diagnosticados de cáncer gástrico localmente avanzado (T3-4, cualquier N o cualquier T, N+), los cuales recibieron 3 ciclos de cisplatino y 5-FU concomitante a la radioterapia. La tasa de resecciones completas fue del 94 %, y la supervivencia libre de enfermedad a 2 y 3 años fue del 57 % y 50 %, respectivamente; el peritoneo fue el lugar más frecuente de recidiva (Tabla I).

ESTUDIOS DE FASE III

Como acabamos de revisar, en relación con los estudios de fase II, dichos estudios han demostrado que la QT puede incrementar la resecabilidad de los pacientes con adenocarcinoma gástrico, incluso en los casos que previamente se consideraban irresecables, con medianas de supervivencia a 2 y 3 años superiores a los controles históricos (1-4).

De la pasada década destacan los resultados de dos importantes estudios de fase III que permitieron realizar un replanteamiento sobre la quimioterapia en el cáncer de estómago localmente avanzado (Tabla II). El estudio MAGIC incluyó 503 pacientes entre 1994 y 2002 con adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica potencialmente resecables, los cuales fueron aleatorizados a recibir quimioterapia perioperatoria con epirubicina, cisplatino y 5-FU (ECF) 3 ciclos antes y 3 después de la cirugía, comparado con la cirugía sola (7).

El grupo de pacientes que recibió tratamiento perioperatorio obtuvo una mejor respuesta patológica (ypT1-ypT2) comparada con el grupo de la cirugía sola (51,7 % respecto a 36,8 %); y una tasa de resecciones curativas significativamente superior (79 % vs. 69 %) ($p = 0,02$). El tiempo libre de progresión fue también significativamente superior en el grupo de QT ($p = 0,002$) y respecto a la supervivencia global a 5 años también fue superior en el grupo de QT perioperatoria (36 % vs. 23 %) con un descenso del riesgo de muerte de un 25 %. Además, la quimioterapia no incrementó el índice de complicaciones quirúrgicas y presentó una tolerancia aceptable (7).

Asimismo, el grupo francés ACCORD en su estudio FFCD 9703 (8,9) también publicó las ventajas de la quimioterapia perioperatoria con 5-FU y cisplatino respecto a la cirugía sola, y se obtuvo una ventaja significativa en supervivencia libre de progresión y supervivencia global en el cáncer de estómago localizado y localmente avanzado resecable. La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global a 5 años fueron del 34 vs. 19 % y del 38 vs. 24 %, respectivamente, a fa-

TABLA I
ESTUDIOS DE FASE II DE QUIMIOTERAPIA Y QUIMIORRADIOTERAPIA PERIOPERATORIA

Autor	n	Estudio	Esquema de tratamiento	RO	SG y SLP	Cirugía radical (CR0)
Ajani, 1993	48	Fase II (localmente avanzado potencialmente resecable)	EAP (2 ciclos precirugía y 3 ciclos poscirugía)	52 %	SG 15,5 meses	77 %
Rougier, 1994	30	Fase II (localmente avanzado no resecable)	CDDP + 5-FU IC (entre 3 y 6 ciclos precirugía)	56 %	SG 16 meses SG 1 año: 67 % SG 2 años: 48 % SG 3 años: 38 %	60 %
Wilke, 1989	34	Fase II (localmente avanzado no resecable)	EAP (3 ciclos precirugía y 3 ciclos poscirugía)	70 %	SG 18 meses SG 2 años: 26 %	50 %
Ferri, 2012	43	Fase II (localmente avanzado resecable)	DCF (3 ciclos precirugía y 3 ciclos poscirugía)	-	SG 3 años: 60 %	95 %
Roth, 2003	19	Fase I/II (localmente avanzado no resecable)	CDDP + 5-FU (2 ciclos precirugía + RT)	50 %	SLP 2 años: 57 % SLP 3 años: 50 %	94 %

CDDP: cisplatino; 5-FU: 5-fluorouracilo; RO: tasa de respuestas objetivas; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; EAP: etoposido/adriamicina/cisplatino; DCF: docetaxel/cisplatino/5-FU; RT: radioterapia; CR0: cirugía radical R0.

vor del tratamiento combinado, ambos estadísticamente significativos. También la tasa de resecciones completas fue significativamente superior en el grupo de quimioterapia, pasando del 73 al 84 % de cirugías CR0.

Hasta el momento, parecía que la combinación con ECF o CF como planteamiento peroperatorio no tendría parangón, hasta la publicación del ensayo clínico alemán FLOT-4, cuyos resultados se presentaron como comunicación oral en los congresos de ASCO y ESMO 2017 (10,11). En este ensayo multicéntrico y mononacional, se comparó el régimen MAGIC (7) con un triplete de QT que incluía taxanos, llamado FLOT (5-fluorouracilo, oxaliplatino y docetaxel), en 716 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico (44 %) o de la unión gastroesofágica resecables (Siewert I-II-III, 56 %) (cT2-4/cualquier N o cualquier T/cN+).

Los pacientes incluidos fueron aleatorizados a recibir 3 ciclos preoperatorios y 3 posoperatorios de ECF/ECX (360 pacientes) o 4 ciclos preoperatorios y 4 posoperatorios de FLOT (356 pacientes). El 91 % y el 37 % de los pacientes tratados con ECF/ECX y el 90 % y el 46 % de los tratados con FLOT completaron el tratamiento preoperatorio y posoperatorio previsto. Después de una mediana de seguimiento de 43 meses, el esquema FLOT mostró una mejoría impresionante en la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con ECF (30 vs.

18 meses, HR: 0,75; 95 % IC: 0,62-0,91; p = 0,004) y de la mediana de la SG (50 vs. 35 meses, HR: 0,77; 95 % IC: 0,63-0,94; p = 0,012). La SG a 3 años fue del 57 % para FLOT y del 48 % para ECF/ECX (10), y las tasas de SG proyectadas a 5 años fueron del 45 % en el brazo experimental y del 36 % para el ECF/ECX, en fuerte concordancia con los datos previos presentados en el estudio MAGIC (7).

El beneficio del FLOT se mostró en todos los subgrupos analizados, tales como tumores proximales frente a distales, o en comparación con los pobremente diferenciados, incluyendo aquellos con componente de células en anillo de sello, así como en los estadios más precoces (cT1-2), en los cuales el FLOT mostró mayor beneficio en supervivencia que ECF/X. Respecto a la toxicidad, se observaron más casos de náuseas y vómitos de grado 3-4 con ECF/ECX y más casos de neutropenia de grado 3-4 con el esquema FLOT. Finalmente, tampoco hubo un incremento en la morbilidad y mortalidad quirúrgica en el brazo del FLOT (55 % en ambos brazos) (10).

Basándonos en estos resultados, el régimen FLOT puede considerarse el nuevo régimen de quimioterapia estándar para la estrategia perioperatoria de cáncer gástrico resecable, con la clara demostración de que, en este escenario, las antraciclina podrían ser abandonadas definitivamente (12) (Tabla II).

TABLA II
ESTUDIOS DE FASE III DE QUIMIOTERAPIA PERIOPERATORIA

Autor	n	Estudio	Esquema de tratamiento	RO	SG y SLP	Cirugía radical (CR0)
Cunningham, 2006 (MAGIC)	503	Fase III (localizado y localmente avanzado resecable)	ECF (3 ciclos precirugía y 3 ciclos poscirugía) vs. cirugía sola	51 %	SG 5 años: 36 vs. 23 % (p = 0,009)	79 vs. 69 % (p = 0,02)
Boige, 2007 Ychou, 2011 (ACCORD)	224	Fase III (localizado y localmente avanzado resecable)	CDDP + 5-FU (2 ciclos precirugía y 3 ciclos poscirugía) vs. cirugía sola	87 vs. 74 %	SG 5 años: 38 vs. 24 % (p = 0,02) SLP 5 años: 34 vs. 19 % (p = 0,003)	84 vs. 73 % (p = 0,04)
Al-Batran, 2017 (FLOT)	716	Fase III (localizado y localmente avanzado resecable)	FLOT (4 ciclos precirugía y 4 ciclos poscirugía) vs. ECF/X (3 ciclos precirugía y 3 ciclos poscirugía)	-	SG meses: 50 vs. 35 % (p = 0,012) SLP meses: 30 vs. 18 % (p = 0,004)	84 vs. 73 % (p = 0,04)

CDDP: cisplatino; 5FU: 5-fluorouracilo; cirugía; RO: tasa de respuestas objetivas; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; ECF/X: epirubicina/cisplatino/5-FU o xeloda; FLOT: 5-fluorouracilo/folinato/oxaliplatino/docetaxel; CR0: cirugía radical R0.

CONCLUSIONES

En conclusión, las guías de práctica clínica internacional sugieren que los pacientes con cáncer gástrico T1 N0 deben ser tratados directamente con cirugía y administrar tratamiento adyuvante si el estadio patológico lo requiere, mientras que los pacientes con tumores T3-4 ó N+ deben ser tratados dentro de una estrategia perioperatoria (12-14). La elección del tratamiento más apropiado en caso de los T2 está todavía en debate y por el momento es preferible asemejarlo a un T1, aunque algunas de las revisiones más recientes sugieran aquí también el uso de un enfoque perioperatorio.

Se plantea, por tanto, el tratamiento perioperatorio como una sólida alternativa a la cirugía como tratamiento inicial, dado que favorece el control local de la enfermedad, y se objetiva un mayor porcentaje de resecciones completas con intención curativa y una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

El estado general del paciente, la edad y las comorbilidades asociadas ayudarán a decidir el esquema quimioterápico preoperatorio más adecuado entre un triplete libre de antraciclinas, como el esquema FLOT actualmente de elección, un triplete de tipo ECF o un doblete con cisplatino y 5-FU.

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Oncología Médica
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi
Carrer de Jacint Verdaguer, 90
08970 Sant Joan Despí, Barcelona
e-mail: ferran.losa@sanitatintegral.org

BIBLIOGRAFÍA

- Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, Steele GD, Evans D, Roh M, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 1993;85:1839-44.
- Ajani JA, Roth JA, Ryan B, McMurtrey M, Rich TA, Jackson DE, et al. Evaluation of pre-and postoperative chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastrointestinal junction. J Clin Oncol 1997;79:1767-75.
- Rougier Ph, Mahjoubi M, Lasser Ph, Ducreux M, Oliveira J, Ychou M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma, a phase II trial combined continuous intravenous 5-fluorouracil and bolus cisplatin. Eur J Cancer 1994;30:1269-75.
- Wilke H, Preusser P, Fink U, Gunzer U, Meyer HJ, Meyer J, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. J Clin Oncol 1989;7:1318-26.

5. Ferri LE, Ades S, Alcindor T, Chasen M, Marcus V, Hickeson M, et al. Perioperative docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) for locally advanced esophageal and gastric adenocarcinoma: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2012;6:1512-7.
6. Roth AD, Allal AS, Brundler MA, De Peyer R, Mermillod B, Morel P, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: A phase I-II study. *Ann Oncol* 2003;14:110-5.
7. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
8. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNCLCC ACCORD 07-FFCD 9703 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25(18S):4510.
9. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-21.
10. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative Chemotherapy With Fluorouracil Plus Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel Versus Fluorouracil or Capecitabine Plus Cisplatin and Epirubicin for Locally Advanced, Resectable Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (FLOT4): A Randomised, Phase 2/3 Trial. *Lancet* 2019; 393:1948-57.
11. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Koop HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological Regression After Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin Versus Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil or Capecitabine in Patients With Resectable Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (FLOT4-AIO): Results From the Phase 2 Part of a Multicentre, Open-Label, Randomised Phase 2/3 Trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1697-708.
12. Petrillo A, Pompella L, Tirino G, Pappalardo A, Laterza MM, Caterino M, et al. Perioperative Treatment in Resectable Gastric Cancer: Current Perspectives and Future Directions. *Cancers (Basel)* 2019;11:1-21.
13. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;21(Suppl. 5):v38-v49.
14. Network NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. Available online: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf [Accessed on 27 January 2019].

Tratamiento médico del cáncer de estómago recurrente y metastásico en primera línea

C. GRÁVALOS CASTRO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

La quimioterapia con platino y fluoropirimidas, asociada a trastuzumab en tumores HER2 positivo, constituye actualmente el tratamiento estándar de primera línea del cáncer de estómago recurrente o metastásico. Sin embargo, su eficacia es limitada, con supervivencias cortas que no sobrepasan los 12-18 meses. Para optimizar los resultados se han explorado otras combinaciones de quimioterapia y se han testado diversos fármacos dirigidos contra las principales dianas moleculares del cáncer gástrico (HER2, EGFR, VEGF y sus receptores, mTOR, MET, claudina 18 y metaloproteasas).

Más recientemente, la investigación se centra en la inmunoterapia porque el cáncer gástrico es un tumor inmunogénico, aunque también muy heterogéneo. De especial interés son los datos de actividad de los inhibidores del checkpoint inmunológico en tumores MSI-H. Se requieren biomarcadores predictivos validados que permitan realizar una medicina de precisión en cáncer gástrico e identificar los pacientes que más se pueden beneficiar de los distintos tratamientos.

En este artículo se revisan las opciones de quimioterapia actuales, los estudios más relevantes con terapias antidiaria e inmunoterapia en primera línea de tratamiento del cáncer gástrico recurrente o metastásico. Además, se comentan las posibles aproximaciones terapéuticas para la enfermedad oligometastásica.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico avanzado. Terapias antidiaria. Inmunoterapia. HER2. MSI-H. Medicina de precisión.

ABSTRACT

Nowadays, platinum/fluoropyrimidine-based chemotherapy is considered as a standard of care for first-line advanced gastric cancer patients, adding trastuzumab if HER2+. However, the efficacy of this therapeutic approach is limited, with short survival (12-18 months), and other chemotherapy regimens have been explored. Gastric cancer is a heterogeneous disease and several anti-targeted agents have been tested, frequently in combination with chemotherapy, against HER2, EGFR, VEGF, VEGF-receptors, mTOR, MET, claudine 18 and metalloproteases.

The role of immune checkpoints inhibitors is an intense research field since this tumor is very immunogenic and preliminary results in MSI-H patients are promising in first-line setting too. However, validated biomarkers are needed to optimize treatment selection in a precision medicine strategy.

Here, we review the different chemotherapy options and the more relevant clinical trials investigating anti-targeted therapies and immunotherapy. We also comment some alternatives for oligometastatic gastric disease.

KEYWORDS: *Advanced gastric cancer. Anti-targeted agents. Immunotherapy. HER2. MSI-H. Precision medicine.*

INTRODUCCIÓN

A escala mundial el cáncer gástrico fue el quinto cáncer más frecuente, con 1.033.701 (5,7 %) casos nuevos, y la tercera causa de muerte por cáncer, con 782.868 (8,2 %) muertes, en 2018 (1). En España se estima que se diagnosticarán 7.577 casos nuevos durante el año 2020.

En los países occidentales, el 80 % de los pacientes se presentan con enfermedad avanzada irreseccable al diagnóstico o desarrollarán una recidiva dentro de los 5 años de la cirugía inicial con intención curativa.

El cáncer gástrico no es una única entidad. Se trata, en realidad, de una enfermedad muy heterogénea con diferentes factores de riesgo, presentaciones clínicas, características histológicas y moleculares. Las dos localizaciones principales de los tumores son la unión gastroesofágica (UGE) y el cuerpo gástrico. En este artículo, se engloban los dos bajo el término de cáncer gástrico.

Desde el punto de vista histológico, existen dos grandes clasificaciones: la clasificación de Lauren, que es la más empleada y que contempla tres subtipos: el intestinal, el difuso y el mixto/indeterminado, y la clasificación de la OMS de 2018, que define otros subtipos (adenocarcinoma tubular, papilar, mucinoso, mixto y pobremente cohesivo).

Desde el punto de vista molecular, se han publicado varias clasificaciones, las dos más importantes son la del Cancer Genome Atlas Project (TCGA) (2) y la Clasificación del Asian Cancer Research Group (ACRG) (3). La clasificación TCGA, publicada en 2014, analizó 295 muestras tumorales con seis plataformas moleculares e identificó cuatro subtipos moleculares: EBV-relacionado (EBV+), inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), estable genómicamente (GS) e inestabilidad cromosómica (CIN). En 2015, se publicó la clasificación ACRG, que analizó 300 cánceres gástricos con dos plataformas moleculares e identificó cuatro subtipos: MSI, microsatélites estables/transición epitelio-mesénquima (MSS/EMT), MSS/p53+ (p53 activo) y MSS/p53- (p53 inactivo).

Estas dos clasificaciones se solapan parcialmente y son modelos complementarios. Representan en la actualidad una base para el desarrollo de terapias dirigidas y para la estadificación de pacientes en ensayos clínicos. Sin embargo, tienen sus limitaciones y la información obtenida de ellas no puede utilizarse aún en la práctica clínica porque se desconoce la importancia funcional de las mutaciones de muchos de los genes analizados y todavía no se han desarrollado fármacos contra algunas de estas mutaciones.

Desde hace años, la quimioterapia (QT) es la piedra angular del tratamiento del cáncer gástrico avanzado (CGA). Su beneficio en la supervivencia y en la mejora de la calidad de vida se confirmó en estudios aleatorizados que compararon QT frente al mejor tratamiento de soporte (BSC). Entre los primeros citostáticos utilizados en el cáncer gástrico, se encuentran el cisplatino y el 5-fluorouracilo (5-FU). Posteriormente, se han incorporado el oxaliplati-

no, las fluoropirimidinas orales (capecitabina en Europa, S-1 en Japón) y los taxanos (docetaxel, paclitaxel) formando nuevos esquemas, bien como dobles o como tripletes.

Los ensayos clínicos más recientes se han enfocado principalmente a investigar fármacos dirigidos contra dianas moleculares como el HER2, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores (VEGFR), mTOR, MET, moléculas de adhesión celular y otras dianas. Desafortunadamente, en estos momentos, solo han demostrado su eficacia el trastuzumab (anticuerpo monoclonal anti-HER2) asociado a platino/fluoropirimidina en primera línea de CGA HER2+ y el ramucirumab (anticuerpo monoclonal anti-VEGFR 2) asociado a paclitaxel o en monoterapia en segunda línea. No obstante, la investigación de terapias dirigidas continúa y en los últimos años la inmunoterapia está emergiendo como una nueva opción terapéutica para determinados pacientes.

El cáncer gástrico requiere de un abordaje multidisciplinar. Algunos pacientes pueden necesitar la resección del tumor primario por sangrado u obstrucción y otros, radioterapia paliativa. Existe un interés creciente sobre el valor de la cirugía y/o las terapias ablativas locales en enfermedad oligometastásica gástrica y el comité multidisciplinar es el foro donde mejor se valorarán las opciones de cada paciente.

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia sistémica es la base del tratamiento del CGA HER2 negativo (HER2-) en primera línea, siempre acompañada de los tratamientos de soporte necesarios para conseguir el control de síntomas, mantener un adecuado estado nutricional y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Si el tumor es HER2+, se asocia trastuzumab en ausencia de contraindicación.

Los esquemas más utilizados son las combinaciones de platino y fluoropirimidinas a los que, en casos seleccionados, se asocia un tercer fármaco (epirubicina o docetaxel). Como alternativa a los platinos, se encuentran los dobles de irinotecan con 5-FU (Tabla I).

ESQUEMAS BASADOS EN PLATINO Y FLUOROPIRIMIDINAS

Esquemas de oxaliplatino y esquemas de cisplatino

El cisplatino fue el primer platino con actividad demostrada en cáncer gástrico y posteriormente varios estudios de fase III confirmaron que el oxaliplatino podía sustituirlo sin restar eficacia ni incrementar la toxicidad. De hecho, la actividad del oxaliplatino medida en tasas de respuestas y de control de enfermedad puede ser incluso superior a la del cisplatino con un perfil de tolerancia es más favorable (4).

TABLA I
PRINCIPALES ESTUDIOS DE FASE III CON QUIMIOTERAPIA

Estudio	n	Ramas	RR	SLPm (m)	SGm (m)	Comentarios
<i>Esquemas de platino con fluoropirimidinas con/sin antraciclinas</i>						
Al-Batran y cols.	220	FLO	34,8 %	5,8	10,7	Menos toxicidad con FLO
		FLP	24,5 %	3,9	8,8	
				p = 0,07	ns	
REAL-2	1002	ECF	40,7 %	6,2	9,9	Similar toxicidad con 5-FU y capecitabina Menor toxicidad con oxaliplatino
		ECX	46,4 %	6,7	9,9	
		EOF	42,4 %	6,5	9,3	
		EOX	47,9 %	7,0	11,2	
Yamada y cols.	673	Oxaliplatino + S-1 (SOX)	55,7 %	5,5	14,1	Menos toxicidad con SOX
		Cisplatino + S1 (CS)	52,2 %	5,4	13,1	
			ns	ns	ns	
ML17032	316	Cisplatino + capecitabina	41 %	5,6	10,5	Perfil de tolerancia similar
		Cisplatino + 5-FU ic	29 %	5,0	9,3	
			p = 0,03	ns	p = 0,27	
FLAGS	1053	Cisplatino + S-1	29 %	4,8	8,6	Mejor tolerancia con S-1
		Cisplatino + 5-FU ic	32 %	5,5	7,9	
			ns	ns	ns	
PHOENIX-GC	183	Cisplatino + S-1	60 % (3/5)	-	15,2	Ambos esquemas bien tolerados
		Paclitaxel intraperitoneal e iv + S-1	31 % (9/17)	-	17,7	
					ns	
SOLAR	711	Oxaliplatino + TAS-118	73,5 %	7,1	16,0	No diferencias en tasa de eventos de grado > 3
		Cisplatino + S-1	50 %	6,4	15,1	
			p < 0,001	p = 0,005	p = 0,039	
<i>Esquemas de irinotecan con fluoropirimidinas</i>						
Dank y cols.	333	Irinotecan + 5-FU ic (IF)	32 %	5,0	9,0	
		Cisplatino + 5-FU ic	26 %	4,2	8,7	
			ns	ns	ns	
Guimbaud y cols.	416	FOLFIRI	39 %	5,3	9,5	FOLFIRI se toleró mejor
		ECX	38 %	5,8	9,7	
			ns	ns	ns	
GC0301/TOP-002	326	Irinotecan + S-1 (IRI-S)	41,5 %	4,5*	12,8	
		S-1	26,9 %	3,6*	10,5	
			p = 0,035	p = 0,157	p = 0,233	
<i>Esquemas de platino, fluoroprimidinas con/sin taxanos</i>						
V305	445	Docetaxel + cisplatino + 5-FU ic (DCF)	37 %	5,6**	9,2	Más toxicidad con DCF
		Cisplatino + 5-FU ic	25 %	3,7**	8,6	
			p = 0,01	p < 0,001	p = 0,02	
JCOG1013	741	Cisplatino + S-1 + docetaxel	56 %	6,5	14,2	Más neutropenia G-3/4 con triplete
		Cisplatino + S-1	58 %	7,4	15,3	
			ns	ns	p = 0,47	

*Tiempo hasta fracaso al tratamiento. **Tiempo hasta la progresión.

ic: infusión continua; iv: intravenoso; FLO: 5-FU ic, leucovorina, oxaliplatino; FLP: 5-FU ic, leucovorina, cisplatino; ECF: epirubicina, cisplatino, 5-FU ic; ECX: epirubicina, cisplatino, capecitabina; EOF: oxaliplatino, epirubicina, 5-FU ic; EOX: oxaliplatino, epirubicina, capecitabina; IF: irinotecan, leucovorina, 5-FU ic (esquema semanal); SOX: S-1, oxaliplatino; SC: S-1, cisplatino; IRI-S: irinotecan, S-1; RR: tasa de respuestas; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; ns: no significativo; m: mes.

El estudio de fase III de Al-Batran y cols. (5) reportó una tendencia a mejor supervivencia libre de progresión (SLP) (objetivo principal) con 5-FU/leucovorin/oxaliplatino (FLO) que con 5-FU/leucovorina/cisplatino (FLP) (5,8 frente a 3,9 meses, respectivamente; $p = 0,077$) sin diferencias significativas en la supervivencia global (SG) (10,7 frente a 8,8 meses). La tasa de respuestas (RR) (34,8 % frente a 24,5 %) y la tasa de control de la enfermedad (DCR) (41,1 % frente a 33 %) fueron mejores con FLO. FLO se asoció con menor incidencia de anemia, náuseas y vómitos, alopecia, fatiga, toxicidad renal, eventos tromboembólicos y acontecimientos adversos graves (SAE).

En el estudio REAL-2 (6), se compararon con un diseño 2 a 2 los esquemas de oxaliplatino frente a cisplatino y de capecitabina frente a 5-FU en infusión continua (ic), con cuatro ramas de tratamiento: epirubicina/cisplatino con 5-FU (ECF) o con capecitabina (ECX), o epirubicina/oxaliplatino con 5-FU (EOF) o con capecitabina (EOX). El objetivo principal fue la no inferioridad en SG del triplete con oxaliplatino frente a cisplatino y del triplete con capecitabina frente a 5-FU ic. La SGm fue 9,9, 9,8, 9,3 y 11,2 meses para los grupos ECF, ECX, EOF y EOX, respectivamente, y la supervivencia a 1 año fue 37 %, 40,8 %, 40,4 % y 46,8 %. En el análisis secundario, la SG fue mejor con EOX que con ECF, con un HR de 0,80 para el grupo de EOX (IC 95 % 0,66-0,97; $p = 0,02$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la RR ni en la SLP entre los grupos. El oxaliplatino se asoció con menor incidencia de neutropenia de grado 3-4, alopecia, toxicidad renal y tromboembolismo, pero con una incidencia ligeramente superior de diarrea de grado 3-4 y neuropatía periférica.

Otro estudio es el de fase III de Yamada y cols. (7) en el que el oxaliplatino en combinación con S-1 (SOX) no fue inferior a cisplatino en combinación con S-1 (CS) en SLPm [5,5 frente a 5,4 meses; (HR 1,004; IC 95 % 0,84-1,19) límite predefinido de no inferioridad 1,30]. La SGm fue 14,1 frente a 13,1 meses, y la RR fue 55,7 % frente a 52,2 %, para SOX y SC, respectivamente. De nuevo, el perfil de tolerancia fue mejor para la rama con oxaliplatino.

Esquemas con fluoropirimidinas orales y esquemas con 5-FU ic

Las fluoropirimidinas orales pueden sustituir al 5-FU en infusión continua, sin comprometer la eficacia y evitando los inconvenientes de una vía central.

En Europa, la capecitabina es la fluoropirimidina oral más empleada de acuerdo con los resultados de los estudios ML17032 (8) y REAL-2, ya comentado. El estudio ML17032 incluyó 316 pacientes, que fueron aleatorizados a cisplatino + 5-FU ic (CF) frente a cisplatino

+ capecitabina (CX). Se demostró la no inferioridad de la capecitabina en SLP [5,6 frente a 5,0 meses (HR 0,81; IC 95 %, 0,63-1,04)] y en SGm [(10,5 frente a 9,3 meses ($p = 0,27$)), mientras que la tasa de respuestas fue superior con capecitabina (29 % frente a 41 %; $p = 0,03$). El metaanálisis de estos dos estudios de Okines y cols. (9) reporta que la SG fue superior en los 654 pacientes tratados con combinaciones con capecitabina que en los tratados con combinaciones de 5-FU ic.

En Japón, la fluoropirimidina oral más utilizada es S-1. S-1 está compuesta por tegafur (un profármaco del 5-FU, FT) y dos inhibidores enzimáticos [CDHP (5-cloro-2,4-dihidroxipiridina) y OXO (oxonato potásico)] con una ratio molar de 1(FT): 0,4 (CDHP): 1(OXO). En el estudio de fase III FLAGS (10), cisplatino + S-1 se comparó con cisplatino + 5-FU ic, ambos cada 4 semanas, en 1.053 pacientes. No se observaron diferencias significativas en la SGm [8,6 frente a 7,9 meses (HR 0,92; IC 95 %, 0,80-1,05; $p = 0,20$)], ni en SLPm (4,8 frente a 5,5 meses) ni en tasa de respuestas (29 % frente a 32 %) con cisplatino + S-1 frente a cisplatino + 5-FU. El perfil de tolerancia fue mejor con S-1.

Otro estudio con S-1, ya específico para pacientes con metástasis peritoneales, es el fase III PHOENIX-GC (11), que incluyó 183 pacientes que no habían recibido QT previa o solo la habían recibido durante menos de 2 meses. Fueron aleatorizados 2:1 a recibir paclitaxel intraperitoneal e intravenoso + S1 o cisplatino + S-1. El objetivo principal de SG no se alcanzó. De hecho, la SGm fue 17,7 y 15,2 meses (HR 0,72; IC 95 % 0,49-1,04; $p = 0,080$), respectivamente. No se reportó la SLP y la tasa de respuesta solo pudo evaluarse en los pocos pacientes con enfermedad medible que eran 17 en el grupo de paclitaxel + S-1 y 5 en el grupo de cisplatino + S-1. La tolerancia fue buena en los dos regímenes.

TAS-118 es un fármaco oral formado por S-1 y leucovorina. El estudio de fase III SOLAR (12) evaluó la eficacia y seguridad de oxaliplatino + TAS-118 frente a cisplatino + S-1 en 711 pacientes de Japón y Corea con cáncer gástrico avanzado HER2 negativo. La SGm [16,0 frente a 15,1 meses (HR 0,83; IC 95 %, 0,69-0,99; $p = 0,039$), la SLPm [7,1 frente a 6,4 meses (HR 0,79; IC 95 % 0,66-0,93; $p = 0,005$)] y la RR (73,5 % frente a 50,0 %; $p < 0,001$) fueron mejores en la rama experimental del oxaliplatino + TAS-118. No hubo diferencias en la incidencia de eventos de grado ≥ 3 (69 % en los dos brazos). En resumen, oxaliplatino + TAS-118 aumenta la SG comparado con cisplatino + S-1 y puede ser un nuevo estándar en primera línea de CGA en países asiáticos.

ESQUEMAS DE IRINOTECÁN Y FLUOROPIRIMIDINAS

La combinación de irinotecán y 5-FU ic puede ser una alternativa a los esquemas basados en platino para pacientes seleccionados (13). Dank y cols. (14) realiza-

ron un estudio de fase III que comparó un esquema antiguo de irinotecan, leucovorina y 5-FU ic de 22 horas, todos semanalmente, frente a cisplatino + 5-FU ic. Otro estudio de fase III comparó FOLFIRI frente al triplete ECX con un cruce de tratamientos a la progresión (15). En ninguno de los dos se observaron diferencias significativas entre los esquemas basados en irinotecan y los basados en platino. FOLFIRI se toleró mejor que ECX.

El irinotecan se ha combinado también con S-1 (esquema IRI-S). En el estudio de fase III asiático GC0301/TOP-002 (16) se reportó una SGM de 12,8 meses, un tiempo hasta el fallo de tratamiento (TTF) de 4,5 meses y una RR de 41,5 % con IRI-S. Sin embargo, IRI-S no fue estadísticamente superior en SG a S-1 en (10,5 meses; $p = 0,233$). Los efectos secundarios principales de IRI-S fueron la neutropenia y la diarrea.

TRIPLETES

Los tripletes de platino y fluoropirimidinas con una antraciclina o un taxano tienen más actividad pero a costa de mayor toxicidad, por lo que se debe seleccionar cuidadosamente a los pacientes. Los candidatos a recibirlos son aquellos en los que se busca alcanzar una respuesta mejor o más rápida y tienen muy buen estado general, sin comorbilidades importantes.

Tripletes de antraciclinas, platino y fluoropirimidinas

Los tripletes de epirubicina con platino y fluoropirimidina se han empleado frecuentemente en el pasado, pero actualmente su utilización es controvertida. Los principales esquemas son ECF, ECX, EOF y EOX, cuya actividad se ha reportado anteriormente.

Tripletes de taxanos, platino y fluoropirimidinas

El uso de tripletes de taxanos con platino y fluoropirimidina también es controvertido. En el estudio de fase III aleatorizado V325 (17), la combinación de docetaxel + cisplatino + 5-FU (DCF) cada 3 semanas obtuvo mejor supervivencia que el cisplatino + 5-FU ic, pero con más efectos secundarios, sobre todo neutropenia febril. Los esquemas modificados de DCF (mDCF) con soporte de factores estimulantes de colonias (G-CSF) tienen un perfil de seguridad más favorable (18), pero se cuestiona la utilización de taxanos en primera línea porque dificulta la administración de paclitaxel en segunda línea.

El régimen FLOT (19) (5-FU/leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) perioperatorio en cáncer gástrico o de la UGE localmente avanzado aumenta la SG frente a ECF/ECX. Además, resultados preliminares del estudio de fase II/III FLOT4-AIO sugieren que el régimen FLOT

perioperatorio puede ser más eficaz en el subtipo histológico intestinal frente al subtipo difuso (20). En primera línea de CGA, un estudio de fase II aleatorizado reportó una SLP de 7,7 meses y una SG de 14,6 meses con el esquema docetaxel/oxaliplatino/5-FU (TEF) (21), que es muy similar al FLOT, y por otro lado sería interesante evaluar si el tipo histológico puede conducir a tratamientos de QT más individualizados en enfermedad avanzada.

El estudio japonés de fase III aleatorizado JCOG1013 (22) comparó cisplatino + S-1 con o sin docetaxel. En los 741 pacientes tratados, no observaron diferencias en ningún parámetro: SGM 14,2 frente a 15,3 meses (HR 0,99; $p = 0,47$), SLPm 6,5 frente a 7,4 meses, (HR 0,99; $p = 0,92$) ni tasa de respuestas (56 % frente a 58 %). Sin embargo, la toxicidad, principalmente la neutropenia G3-4, fue superior con el triplete (59 %) que con el doblete (32 %). Este es un estudio claramente negativo.

Por último, Petrioli y cols. (23) realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios aleatorizados para comparar la eficacia de esquemas basados en epirubicina y basados en docetaxel. En el total de 553 casos incluidos en el metaanálisis, no se observaron diferencias en la RR (HR 1,08; IC 95 %, 0,85-1,37; $p = 0,52$) ni en la DCR (HR 0,90; IC 95 %, 0,75-1,08; $p = 0,27$).

MONOTERAPIA

La población de ancianos y pacientes *unfit* constituye un subgrupo de especial interés en el que el balance entre el beneficio y el riesgo de los efectos secundarios del tratamiento es, en muchas ocasiones, una línea tenue de difícil delimitación. En estos pacientes, algunos estudios apoyan el empleo de fluoropirimidinas en monoterapia, asociando trastuzumab si son HER2+.

Capecitabina

La capecitabina puede ser una opción terapéutica para pacientes ancianos y *unfit* que no toleren un doblete de QT, aunque su eficacia es menor que cuando se combina con un platino. Un estudio de fase III coreano trató a 50 pacientes de ≥ 70 años con capecitabina (1000 mg/m²/12 horas, días 1-14) en monoterapia o XELOX (oxaliplatino 110 mg/m²), ambos cada 21 días. La SLP fue 2,6 frente a 6,3 meses y la SG 7,1 frente a 11,1 meses, respectivamente (24).

S-1

En monoterapia, S-1 es activo en CGA. La RR es del 44-49 % en dos estudios de fase II japoneses, con un tiempo hasta la progresión de aproximadamente 4,5-5,2 meses y una SGM de 6,9-8,3 meses (25,26). El perfil

de tolerancia es favorable con $\leq 20\%$ de efectos adversos de grado 3-4: anemia, neutropenia, diarrea y sensación de malestar. Por lo tanto, S-1 constituye otra buena opción para pacientes no candidatos a QT de combinación.

RESUMEN DE LA QUIMIOTERAPIA

En primera línea, la combinación de platino y fluoropirimidina es la pauta estándar en CGA HER2 negativo (27). Las combinaciones de irinotecan + 5-FU como FOLFIRI constituyen una alternativa y generalmente se utilizan en pacientes no candidatos a platinos. La asociación de un tercer fármaco (docetaxel o antraciclina) ha sido un tema de amplio debate y actualmente los tripletes se reservan para pacientes seleccionados en los que se busca una respuesta mejor, pero sabiendo que será a costa de un incremento de la toxicidad. Por último, en pacientes seleccionados ancianos o *unfit*, la monoterapia con fluoropirimidinas supone una opción a considerar frente al tratamiento exclusivamente sintomático.

TERAPIAS DIRIGIDAS

A diferencia de otros tumores en los que la identificación de dianas moleculares y de fármacos dirigidos contra ellas ha conseguido incrementar de forma significativa la supervivencia, los avances en la medicina de precisión en el cáncer gástrico son más lentos. Las principales dianas moleculares que se han investigado son HER2, EGFR, VEGF, VEGFR-2, mTOR, MET, la claudina 18 y las metaloproteasas (Tabla II).

FÁRMACOS ANTI-HER2

El HER2 pertenece a la familia de los HER, constituida por cuatro miembros: el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o HER1, HER2, HER3 y HER4. El gen *HER2* actúa como un protooncogén. Los mecanismos oncogénicos de *HER2* pueden deberse a amplificación génica o, con menor frecuencia, a mutaciones activantes.

En cáncer gástrico, la sobreexpresión de HER2 se debe principalmente a amplificación génica. Aproximadamente un 20 % son HER2 positivos y la positividad es más frecuente en el subtipo intestinal (20-33 %) que en el subtipo difuso/de células en anillo de sello ($< 10\%$) y en los tumores proximales/UGE que en los distales (28-30). El cáncer gástrico HER2 positivo es una enfermedad muy heterogénea dentro del tumor de un individuo y en los distintos subtipos moleculares. Los tumores CIN de la clasificación TCGA son los que expresan con mayor frecuencia HER2.

Entre los fármacos anti-HER2, se encuentran los anticuerpos monoclonales (trastuzumab, pertuzumab y TDM-1) que se unen al dominio extracelular del receptor produciendo la infrarregulación del receptor

o citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC) y los inhibidores de tirosina quinasa (lapatinib), que inhiben la cascada de señalización al bloquear el dominio intracelular del receptor con actividad de tirosina quinasa.

Trastuzumab

Diversos estudios de fase II realizados con un número pequeño de pacientes han reportado buenas tasas de eficacia cuando trastuzumab se asocia a la QT (31-33). Y ha sido el estudio aleatorizado de fase III TOGA (28) el que confirmó la eficacia de asociar trastuzumab a un doblete de cisplatino/fluoropirimidina (capecitabina o 5-FU ic) frente a la misma QT sola. Se incluyeron 594 pacientes con tumores gástricos/de UGE que sobreexpresaban HER2, de población occidental y asiática. La SG, objetivo principal, fue superior en el grupo de trastuzumab + QT (13,8 frente a 11,1 meses; $p = 0,0046$). También fueron mejores la SLP (6,7 frente a 5,5 meses; $p = 0,0002$) y la tasa de respuestas (47 % frente a 35 %; $p = 0,0017$). Los pacientes con tumores con mayor sobreexpresión de HER2 (IHQ 3+ o IHQ 2+/FISH+) tuvieron la mejor SG, que alcanzó los 16 meses frente a 11,8 meses de los pacientes con baja expresión de HER2. El perfil de seguridad fue muy similar en los dos grupos. Los resultados de este estudio han cambiado el estándar de tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado HER2 positivo.

En población anciana, se ha explorado la combinación de trastuzumab con fluoropirimidinas orales. En una serie corta de 20 pacientes de ≥ 75 años, capecitabina con trastuzumab consiguió una RR del 40 %, una SLP de 5,2 meses y una SGm de 9,3 (34). En el estudio de fase II JACCRO GC-06 se incluyeron 51 pacientes de ≥ 65 años que fueron tratados con S-1 y trastuzumab. La RR confirmada fue también del 40 %, la SLPm de 5,1 meses y la SGm de 15,8 meses. En los dos estudios, el perfil de tolerancia fue favorable.

Con la intención de mejorar los resultados del estudio TOGA, se han investigado dos estrategias: aumentar la dosis de trastuzumab (estudio HELOISE) o asociar un segundo anticuerpo anti-HER2 (estudio JACOB). Lamentablemente, estos dos estudios han sido negativos.

El estudio de fase IIIb HELOISE (35) comparó en 248 pacientes dos dosis de trastuzumab en combinación con cisplatino/capecitabina para conocer si aumentaban la concentración valle (C_{valle}) y la SG. El grupo de dosis altas (HD) de trastuzumab recibió 8 mg/kg de carga seguido de 10 mg/kg cada 3 semanas y el grupo de dosis estándar 8 mg/kg de carga seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas. A pesar del marcado incremento en la media de la C_{valle} tras el primer ciclo de trastuzumab a dosis altas, no se observó mejoría de la SG [10,6 frente a 12,5 meses en el brazo HD y brazo control, respectivamente (HR 1,24; IC 95 % 0,86-1,78; $p = 0,240$)]. La seguridad fue comparable en los dos grupos.

TABLA II
PRINCIPALES ESTUDIOS DE FASE II Y FASE III CON TERAPIAS DIRIGIDAS

Diana	Estudio	Fase	n	Ramas	RR	SLPm (m)	SGm (m)	Comentarios
HER2+	TOGA	III	594	Cisplatino/fluoropirimidina + Trastuzumab	47 %	6,7	13,8	Positivo
				Cisplatino/fluoropirimidina	35 % p = 0,001	5,5 p = 0,0002	11,1 p = 0,0046	
HER2+	HELOISE	III rand.	248	QT + trastuzumab dosis estándar	58,9 %	5,7	12,5 m	Negativo
				QT + trastuzumab altas dosis	56,9 % p = 0,822	5,6 p = 0,822	10,6 m p = 0,240	
HER2+	JACOB	III	780	XP/PF + trastuzumab + pertuzumab	56,7 %	8,5	17,5	Negativo
				XP/PF + trastuzumab + placebo	48,3 % p = 0,026	7,0 p = 0,0001	14,2 p = 0,057	
HER2+	LoGIC	III	545	Capox + lapatinib	53 %	6,0	12,2	Negativo
				Capox + placebo	39 % p = 0,031	5,4 p = 0,038	10,5 ns	
EGFR (no selección molecular)	EXPAND	III	904	Cisplatino + capecitabina + cetuximab	30 %	4,4	9,4	Negativo
				Cisplatino + capecitabina	29 % ns	5,6 p = 0,32	10,7 p = 0,95	
EGFR (no selección molecular)	REAL-3	III	553	mEOC + panitumumab	46 %	6,0	8,8	Negativo
				EOC + placebo	42 % ns	7,4 ns	11,3 p = 0,013	
VEGF	AVAGAST	III	774	Cisplatino/fluoropirimidina + bevacizumab	46 %	6,7	12,1	Negativo
				Cisplatino/fluoropirimidina + placebo	37,4 % p = 0,031	5,3 p = 0,003	10,1 p = 0,100	
VEGF	AVATAR	III	202	Cisplatino/capecitabina + bevacizumab	41 %	6,3	10,5	Negativo
				Cisplatino/capecitabina + placebo	34 % ns	6,0 p = 0,47	11,4 p = 0,55	
VEGFR2	-	II rand.	168	FOLFOX + ramucirumab	45,2 %	6,4	11,7	Negativo
				FOLFOX	46,4 % ns	6,7 ns	11,5 ns	

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (CONT.)
PRINCIPALES ESTUDIOS DE FASE II Y FASE III CON TERAPIAS DIRIGIDAS

Diana	Estudio	Fase	n	Ramas	RR	SLPm (m)	SGm (m)	Comentarios
VEGFR2	ARMANI	III rand.	280	FOLFOX/XELOX con cambio a paclitaxel + ramucirumab como mantenimiento vs. FOLFOX/XELOX	--	--	--	Pendiente
HGF/MET	RILOMET-1*	III	609	ECX + rilotumumab ECX + placebo	30 % 45 %	5,6 6,0 p = 0,016	8,8 10,7 p = 0,003	Negativo
HGF/MET	RILOMET-2*	III	34	CX + rilotumumab CX + placebo	--	--	--	Cerrado precozmente
HGF/MET	METgastric*	III	562	FOLFOX + onartuzumab FOLFOX	46 % 40,6 % p = 0,25	6,7 6,8 p = 0,43	11,0 11,3 p = 0,24	Negativo
Claudina18+	FAST-2015	IIb	161 + 85	EOX + claudiximab EOX	39 % 25 %	7,9 4,8	13,4 8,4	Positivo
Claudina18+	SPOTLIGHT	III	550	mFOLFOX6 + zolbetuximab mFOLFOX6 + placebo	--	--	--	Pendiente
Claudina18+	GLOW	III	500	CAPOX + zolbetuximab CAPOX + placebo	--	--	--	Pendiente
Metaloproteasa 9	GAMMA1	III	432	mFOLFOX6 + andecaliximab mFOLFOX6	50,5 % 41 % p = 0,049	7,5 7,1 p = 0,10	12,5 11,8 p = 0,56	Negativo

*MET positivo y HER2 negativo.

RR: tasa de respuestas; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; QT: quimioterapia; ns: no significativo; m: mes; vs.: versus.

Pertuzumab

El estudio de fase III JACOB (36) evaluó entre 2013 y 2016 a 3.287 pacientes de los que finalmente 780 fueron aleatorizados a recibir pertuzumab + trastuzumab + QT basada en platino/fluoropirimidina frente a placebo + trastuzumab + QT. La SG no fue significativamente diferente [17,5 frente a 14,2 meses para la rama experimental en comparación con la rama estándar (HR 0,84; IC 95 % 0,71-1,00; $p = 0,0565$)]. Por el diseño jerárquico del estudio, el análisis de la SLP y la tasa de respuestas son solo descriptivos porque no se alcanzó el objetivo principal de SG. La SLP fue 8,5 frente a 7,0 meses (HR 0,73; IC 95 % 0,62-0,86; $p = 0,0001$) y la RR fue 56,7 % frente a 48,3 % ($p = 0,026$), ambas a favor de la rama de pertuzumab. Los acontecimientos adversos graves se presentaron en el 45 % frente al 39 % de los pacientes. Los SAE de grado 3-5 más frecuentes fueron neutropenia (30 % frente a 28 %), anemia (15 % frente a 17 %) y diarrea (13 % frente a 6 %) para la rama experimental respecto a la control.

Lapatinib

Otra estrategia consiste en inhibir la actividad de quimasa con moléculas pequeñas como lapatinib, un inhibidor multiquinasa con actividad potente contra HER2 y EGFR. Lapatinib se ha investigado en dos estudios de fase III en primera y segunda líneas, estudios LOGIC y TYTAN, con resultado negativo en ambos.

En el estudio de fase III LOGIC (37) se investigó la actividad de lapatinib con XELOX en CGA HER2+. Se aleatorizaron 545 pacientes de los que 487 fueron la población evaluable para eficacia. La SG de las ramas de lapatinib frente a placebo fue 12,2 frente a 10,5 meses, sin diferencias estadísticamente significativas (HR 0,91; IC 95 % 0,73-1,12). La SLP fue 6,0 frente a 5,4 meses ($p = 0,038$) y la tasa de respuestas fue significativamente más elevada con lapatinib (53 % frente a 39 %, $p = 0,031$).

El estudio de fase II aleatorizado EORTC 40071 (38) pretendía comparar la SLP de lapatinib + ECF/ECX frente a placebo + ECF/ECX, pero se cerró cuando se habían incluido solo 28 pacientes por el anuncio de los resultados negativos del estudio LOGIC. La SLP fue 8,0 frente a 5,9 meses (HR 0,86; IC 95 % 0,37-1,99) y la SG 13,8 frente a 10,1 meses (HR 0,90; IC 95 %, 0,35-2,27).

AZD8931

Además de la expresión de HER2, en cáncer gástrico se puede observar sobreexpresión de EGFR y activación heterodimérica de HER2 vía HER3 (39), por lo que

una estrategia novedosa puede ser la administración de terapias dirigidas contra otros miembros de la familia del EGFR.

AZD8931 es una nueva pequeña molécula inhibidora que tiene actividad equipotente contra la señalización de EGFR, HER2 y HER3. En modelos preclínicos, AZD8931 tiene mayor actividad antitumoral que otros inhibidores de EGFR y el estudio de fase I-II DEBIOC (Dual Erb B Inhibition in Oesophago-gastric Cancer) tiene como objetivos determinar la dosis máxima tolerada (MTD) y la dosis recomendada para la fase II (RP2D) de AZD8931 en combinación con XELOX.

En resumen, en estos momentos trastuzumab es el único fármaco anti-HER2 activo en primera línea para pacientes con tumores HER2+.

FÁRMACOS ANTI-EGFR

EGFR se expresa en aproximadamente en el 30 % de los cánceres gástricos (40) y niveles elevados se asocian a peor pronóstico. Estos hallazgos han despertado el interés por conocer el valor de asociar una terapia anti-EGFR a la QT. Lamentablemente, los dos grandes ensayos clínicos aleatorizados con cetuximab (EXPAND) y con panitumumab (REAL-3) han sido negativos.

Cetuximab

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico recombinante dirigido contra el EGFR, con actividad demostrada en cáncer colorrectal metastático y cáncer de cabeza y cuello.

En CGA, el estudio de fase III aleatorizado EXPAND (41) aleatorizó 904 pacientes a cisplatino/capecitabina + cetuximab frente a cisplatino/capecitabina. La SLPm fue 4,4 frente a 5,6 meses ($p = 0,32$) y la SGM fue 9,4 frente a 10,7 meses (HR 1,00; $p = 0,95$) para la rama con cetuximab y la de rama de QT. La tasa de respuestas fue similar (30 % frente a 29 %), pero la tolerancia fue peor en el grupo de cetuximab. El 83 % frente al 77 % del grupo control presentaron algún evento de grado 3-4. Las reacciones cutáneas de grado 3-4 y el rash acneiforme fueron más frecuentes con cetuximab.

Panitumumab

En el estudio aleatorizado REAL-3 de fase III participaron 553 pacientes. La SG de los pacientes asignados a EOC fue 11,3 meses frente a 8,8 meses en el grupo de EOC modificado + panitumumab (mEOC+P) (HR 1,37; IC 95 % 1,07-1,76; $p = 0,013$). La SLPm tampoco fue mejor con panitumumab (7,4 frente a 6,0 meses para EOC respecto a mEOC+P) ni la tasa

de respuestas (42 % frente a 46 % con EOC y mEO-C+P). Sin embargo, la pauta con panitumumab tuvo mayor incidencia de eventos de grado 3-4: diarrea (17 % frente a 11 %), *rash* (11 % frente a 1 %), mucositis (5 % frente a 0 %) e hipomagnesemia (5 % frente a 0 %).

En resumen, la asociación de un anticuerpo monoclonal anti-EGFR a la QT con platino/capecitabina no incrementa la eficacia y sí la toxicidad. La capecitabina, que fue la fluoropirimidina elegida en estos dos estudios de fase III, no se considera actualmente como la mejor fluoropirimidina para combinar con un anticuerpo monoclonal anti-EGFR porque incrementa la toxicidad, principalmente la cutánea y ungueal, y la diarrea.

FÁRMACOS ANTI-VEGF Y ANTI-VEGFR

La angiogénesis es un factor importante de la tumorigénesis. El VEGF-A es una molécula clave en la angiogénesis fisiológica y patológica, mediada por los receptores VEGF-R1 y VEGF-R2. Estudios preclínicos han demostrado que bevacizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGF-A, inhibe el crecimiento tumoral, tanto en monoterapia como en combinación con QT. Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal recombinante con actividad antiangiogénica, dirigido contra el VEGF-R2, que evita la unión del ligando y el receptor en las células endoteliales.

A pesar de estos datos preclínicos y a diferencia de lo que ocurre en otros cánceres metastásicos, la asociación de un anticuerpo monoclonal antiangiogénico a la QT no aporta beneficio en la supervivencia en primera línea de CGA.

Bevacizumab

Bevacizumab ha sido evaluado en dos grandes estudios de fase III (AVAGAST y AVATAR) en primera línea de cáncer gástrico en población occidental y asiática.

El estudio de fase III AVAGAST (42) comparó bevacizumab + cisplatino/fluoropirimidina (5-FU ic o capecitabina) frente a la misma QT + placebo en 774 pacientes. La SGM, objetivo principal, fue 12,1 frente a 10,1 meses (HR 0,87; IC 95 %, 0,73-1,03; $p = 0,100$) para la rama con bevacizumab en comparación con placebo. Otros parámetros de eficacia, la SLPm y la tasa de respuestas, fueron estadísticamente mejores con bevacizumab, pero el estudio se considera negativo al no haber alcanzado su objetivo principal de SG. No se encontraron nuevas señales de seguridad del bevacizumab.

Con el fin de establecer con mayor precisión el valor del bevacizumab en población china, el estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, AVATAR (43) inclu-

yó 202 pacientes que recibieron cisplatino/capecitabina + bevacizumab o cisplatino/capecitabina + placebo. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SGM, objetivo principal, ni en la SLPm. La SGM fue 10,5 meses frente a 11,4 meses en el grupo de bevacizumab en comparación con placebo (HR 1,11; IC 95 % 0,79-1,56; $p = 0,556$) y la SLPm fue 6,3 frente a 6,0 meses ($p = 0,47$), respectivamente. La tasa de respuestas fue similar también (41 % frente a 34 %, $p = 0,35$). La tolerancia fue buena.

Ramucirumab

Ramucirumab es el único anticuerpo monoclonal antiangiogénico con actividad demostrada en combinación con paclitaxel (fase III RAINBOW) (44) o en monoterapia (fase III REGARD) (45) en segunda línea de CGA.

Un estudio de fase II aleatorizado comparó FOLFOX con o sin ramucirumab en primera línea. De los 168 pacientes incluidos, el 52 % tenían cáncer gástrico o de la UGE y el 42 % adenocarcinoma esofágico (46). El estudio fue negativo, porque no se alcanzó el objetivo principal de SLP [6,4 frente a 6,7 meses (HR 0,98; IC 95 %, 0,69-1,37)]. Tampoco se observaron diferencias en la SGM (11,7 frente a 11,5 meses) ni en la RR (45,2 % frente a 46,4 %) en la población por intención de tratar (ITT).

El estudio de fase III ARMANI (47) NCT02934464 tiene como objetivo evaluar si el cambio a mantenimiento con ramucirumab + paclitaxel aumenta la SLP de pacientes con tumores HER2 negativo que no han progresado a 3 meses de QT de inducción con un esquema de platino/fluoropirimidina (FOLFOX4, mFOLFOX6 O XELOX) en comparación con seguir con el mismo esquema de oxaliplatino/fluoropirimidina. Más que un mantenimiento se podría considerar como una introducción precoz de un esquema de segunda línea.

En resumen, los estudios con los anticuerpos monoclonales antiangiogénicos bevacizumab y ramucirumab asociados a QT han sido negativos en primera línea. El estudio ARMANI contestará a la estrategia de cambio precoz a un esquema con paclitaxel + ramucirumab en ausencia de progresión a QT de inducción.

INHIBIDORES DE mTOR

Se realizó un estudio de fase II en 40 pacientes con dosis bajas de everolimus, un inhibidor de mTOR, asociado a cisplatino/5-FU/LV con una RR del 52 %, una SLP de 6,9 meses y una SG de 10,5 meses (48). Sin embargo, los resultados de dos estudios de fase III en segunda línea han sido negativos y no se han realizado estudios de fase III en primera línea.

INHIBIDORES DE MET/HGF

El receptor del factor de crecimiento hepatocitario (HGF) está codificado por el oncogén *MET* y desempeña un papel importante en la carcinogénesis al activar las vías de señalización de RAS, PI3K y STAT3 (39). La sobreexpresión y la amplificación de *MET* se asocian a peor pronóstico en cáncer gástrico (50).

En cáncer gástrico avanzado *MET* positivo y *HER2* negativo, dos estudios de fase III con inhibidores de *MET*/*HGF* han sido negativos: *RILOMET-1* y *MetGastric*.

Rilotumumab

Rilotumumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido contra *HGF*, se une a él de forma selectiva, lo neutraliza y bloquea su unión al receptor *MET*, alterando así la vía de señalización *HGF*/*MET*. El estudio de fase III *RILOMET-1* (51) evaluó *rilotumumab* con *ECX* frente a *ECX* en 609 pacientes, sin encontrar beneficio en la *SGm*, objetivo principal, que fue de 8,8 meses en el brazo de *rilotumumab* y de 10,7 meses en el brazo control (HR 1,34; IC 95 %, 1,10-1,63; $p = 0,003$). La *SLP* (5,6 frente a 6,0 meses; $p = 0,016$) y la tasa de respuestas (30 % frente a 45 %) también fueron inferiores en el grupo de *rilotumumab*. El estudio se paró de forma precoz después de que un comité independiente de monitorización de datos encontrara un número mayor de muertes en el grupo de *rilotumumab*.

El estudio asiático de fase III *RILOMET-2* comparaba *rilotumumab* con *cisplatino/capecitabina* frente a *placebo* con *cisplatino/capecitabina* y se cerró precozmente con solo 34 pacientes incluidos.

Onartuzumab

Onartuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de *HGF*, cuya actividad se investigó en combinación con *FOLFOX* frente a *FOLFOX* en el estudio de fase III *MetGastric*. La adición de *onartuzumab* al *FOLFOX* no consiguió mejores resultados clínicos en la población *MET 2+/3+* ni en la población global (52). La *SGm* fue de 11,0 frente a 11,3 meses (HR 0,82; IC 95 %, 0,59-1,15; $p = 0,24$); la *SLPm*, 6,7 frente a 6,8 meses ($p = 0,43$), y la *RR* 46 % frente a 40,6 % ($p = 0,25$) para la rama con *onartuzumab* y la rama con *placebo*.

En resumen, estos dos inhibidores de *MET* no mejoran la eficacia de la *QT* en *CGA MET* positivo y *HER2* negativo.

ANTICLAUDINA 18

Las claudinas son una familia de proteínas que intervienen en las uniones celulares y establecen una

especie de membrana paracelular que controla el flujo de moléculas entre las células. La claudina 18 (*CLDN18*) tiene un valor pronóstico en cáncer gástrico y, por tanto, representa una potencial diana terapéutica.

Claudiximab

Claudiximab, un anticuerpo monoclonal anticlaudina, se está investigando en estudios de fase I y II. En el estudio de fase IIB *FAST-2015* (53) se evaluó *claudiximab* en primera línea en 161 pacientes (con una extensión del tamaño muestral a otros 85 pacientes), con tumores que presentaban expresión de *CLDN18.2* de 2+ en ≥ 40 % de las células tumorales. Los pacientes fueron aleatorizados a *EOX* frente a *claudiximab* + *EOX* con una extensión a *claudiximab* altas dosis + *EOX*. Los resultados son favorables para la rama de *claudiximab*: tasa de respuestas 39 % frente a 25 %, *SLP* 7,9 frente a 4,8 meses y *SG* 13,4 frente a 8,4 meses.

Zolbetuximab

Zolbetuximab es un anticuerpo monoclonal contra la isoforma 2 de la claudina 18. *Zolbetuximab* se está evaluando, solo o en combinación con *FOLFOX6* en 102 pacientes con cáncer gástrico/*UGE* irresecable en el estudio de fase II *ILUSTRO* (NCT03505320). Y en dos estudios de fase III: *SPOTLIGHT*, que compara *zolbetuximab* + *mFOLFOX6* frente a *placebo* + *mFOLFOX6* ($n = 550$), y *GLOW*, que compara *zolbetuximab* + *CAPOX* frente a *placebo* + *CAPOX* ($n = 500$). La población de estos estudios ha de ser claudina 18.2 positivo y *HER2* negativo.

INHIBIDORES DE LA ADHESIÓN CELULAR

Andecaliximab (*ADX*) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la metaloproteasa de la matriz 9 (*MMP-9*), involucrada en la remodelación de la matriz, el crecimiento tumoral y las metástasis. El estudio de fase III *GAMMA-1* (54) comparó *mFOLFOX6* con o sin *andecaliximab* en primera línea de *CGA HER2* negativo. No se observó beneficio en la *SGm*, objetivo principal (12,5 frente a 11,8 meses, $p = 0,56$), siendo también similar la *SLPm*. En el análisis por subgrupos, los pacientes de edad ≥ 65 años obtuvieron más beneficio y los autores plantean si este hallazgo puede estar en relación con que estos pacientes puedan tener niveles más elevados de *MMP9* por padecer con más frecuencia enfermedades crónicas.

ESTUDIOS DE SECUENCIACIÓN Y BIOMARCADORES

La plataforma *VIKTORY* (55) (*targeted agent eValuation In gastric cancer basket KOREa*) está diseñada

para clasificar a los pacientes con cáncer gástrico metastásico según la secuenciación clínica, enfocado a ocho grupos de biomarcadores (alteración en *RAS*, mutación de *TP53*, mutación/amplificación de *PIK3CA*, amplificación de *MET*, sobreexpresión de *MET*, todo negativo, deficiencia de *TSC2* o amplificación de *RICTOR*). Es una amplia plataforma para investigar el perfil tumoral en el desarrollo de nuevos fármacos.

INMUNOTERAPIA

El interés por los inhibidores del *checkpoint* inmunológico (ICI) en el cáncer gástrico es elevado porque este tumor suele tener alta carga mutacional (TMB) y sobreexpresar las proteínas del *checkpoint* inmunológico (56,57). El cáncer esofagogástrico se encuentra entre los tumores más inmunogénicos después del melanoma, el cáncer de vejiga y el cáncer de pulmón.

Los dos subtipos más inmunogénicos de la clasificación molecular TCGA son el MSI-H y el EBV+. El subtipo MSI-H se caracteriza por un estado hipermutado debido a la silenciación de las proteínas reparadoras del ADN. Estas mutaciones suelen afectar a *KRAS*, *PI3K*, *PTEN*, *mTOR*, *ALK* y *ARIDIA*. A su vez, el subtipo EBV+ se caracteriza por alta expresión de PD-L1 y PD-L2, mutaciones de *PIK3CA*, silenciación de *CDKN2A* y amplificación de *JAK2*. Estos dos subtipos son mutuamente excluyentes, se encuentra cada uno en $\approx 5\%$ del cáncer gástrico metastásico y sus características biológicas les hacen buenos candidatos para el tratamiento con ICI.

Diversos estudios investigan la eficacia de los ICI, solos o en combinación con QT, con trastuzumab si el tumor es HER2+ y con antiangiogénicos, en primera línea de cáncer gástrico recurrente o metastásico (Tabla III).

INMUNOTERAPIA CON O SIN QUIMIOTERAPIA EN TUMORES HER2 NEGATIVO

En Estados Unidos y en otros países están aprobados pembrolizumab y/o nivolumab, dos anticuerpos anti-PD-1, para el CGA tratado previamente. Otros inhibidores del *checkpoint* inmunológico, como los anticuerpos anti-PD-L1 (avelumab, durvalumab y atezolizumab) y anti-CTLA4 (ipilimumab y tremelimumab) están siendo evaluados en ensayos clínicos y aún no está establecido cuál es su papel en la práctica clínica estándar de este tumor (58).

Pembrolizumab

Dos estudios de fase II han explorado pembrolizumab asociado a QT en primera línea. El KEYNOTE-059 (cohorte 2) con pembrolizumab + cisplatino/fluoropiri-

midina en 25 pacientes sin selección por expresión de PD-L1 consiguió una RR del 60 % (69 % si PD-L1+ y 38 % si PD-L1 negativo), una SLP de 6,6 meses y una SG de 13,8 meses. A su vez, el KEYNOTE-659 (59) trató con pembrolizumab + SOX a 54 pacientes japoneses con tumores PD-L1 positivos. La RR fue 72,2 %, la SLP 9,4 meses y la SG no se ha alcanzado.

Dos estudios de fase III investigan el papel del pembrolizumab asociado a QT frente a QT sola también en primera línea: KEYNOTE-859 y KEYNOTE-062 (60) (que incluye una tercera rama de pembrolizumab en monoterapia).

El KEYNOTE 859 (NCT03675737) está en marcha y comparará en aproximadamente 1550 pacientes pembrolizumab + QT (cisplatino/5-FU o CAPOX) frente a cisplatino/5-FU o CAPOX.

Se dispone de los resultados del KEYNOTE-062. Se incluyeron 763 pacientes con cáncer gástrico/UGE PD-L1 positivo, de los que aproximadamente el 35-39 % tenían $CPS \geq 10$ y el 5-8 % eran MSI-H. Su diseño estadístico es complejo, con dos coobjetivos primarios (SLP y SG) para testar dos hipótesis: la no inferioridad de pembrolizumab frente a QT, con un límite de 1,2, y la superioridad de la combinación de pembrolizumab + QT frente a QT sola. Los resultados son los siguientes:

- Pembrolizumab no fue inferior en SG a la QT en pacientes con $CPS \geq 1$ (10,6 frente a 11,1 meses; HR 0,91). Sin embargo, la SLP (2 meses) y la RR (14,8 % para $CPS \geq 1$ y 25 % para $CPS \geq 10$) fueron inferiores a las de la QT sola (6,4 meses y 37 %, respectivamente).
- Pembrolizumab + QT no aumentó la SGM frente a la QT en pacientes con $CPS \geq 1$ (12,5 frente a 11,1 meses; HR 0,85; $p = 0,046$ no significativo para el objetivo preestablecido), ni con $CPS \geq 10$ (12,3 frente a 10,8 meses; HR 0,85; $p = 0,158$). Tampoco se observaron diferencias significativas en la SLP en los pacientes con $CPS \geq 1$ (6,9 frente a 6,4 meses) ni $CPS \geq 10$ (6,1 frente a 5,7) con pembrolizumab + QT frente a QT sola. En cambio, la RR fue mayor con la combinación (48,6 % frente a 36,8 % en $CPS \geq 1$ y 52,5 % frente a 36,7 % en $CPS \geq 10$).
- Subpoblación MSI-H: el análisis exploratorio de 50 pacientes con tumores MSI-H y $CPS \geq 1$ mostró beneficio con pembrolizumab (solo o con QT) en SG, SLP y RR. De hecho, la SGM no se alcanzó para la rama de pembrolizumab (HR 0,29; IC 95 %, 0,11-0,81) ni con pembrolizumab + QT (HR 0,37; IC 95 %, 0,14-0,97) y fue de 8,5 meses para la QT (61). La SLPm también fue mejor en las dos ramas de pembrolizumab (11,2 meses para pembrolizumab, no alcanzada para pembrolizumab + QT) frente a QT (6,6 meses). En cuanto a la tasa de respuesta, fue superior con pembrolizumab (57 %) y pembrolizumab + QT (65 %)

TABLA III
PRINCIPALES ESTUDIOS DE FASE II Y III CON INMUNOTERAPIA

<i>Estudio</i>	<i>Fase</i>	<i>n</i>	<i>Ramas</i>	<i>RR</i>	<i>SLPm (m)</i>	<i>SGm (m)</i>	<i>Comentarios</i>
<i>Tumores HER2 negativos</i>							
KEYNOTE-059	II	25	Pembrolizumab + QT	60 %	6,6	13,8	Cohorte 2
KEYNOTE-659	II	54	Pembrolizumab + SOX	72,2 %	9,4	No alcanzada	Población japonesa
KEYNOTE-062	III	763	Pembrolizumab Pembro + cisplatino/fluoropirimidona Cisplatino/fluoropirimidina	14,8 % 48,6 % 37,2 %	2,0 6,9 6,4	10,6 12,5 11,1	SG HR 0,85 (IC 95 % 0,70-1,03)
KEYNOTE-859	III	≈ 1500	Pembrolizumab + QT QT (cisplatino/5-FU o CAPOX)	-- --	-- --	-- --	En marcha/pendiente de resultados
ATTRACTION 4	II	40	Nivolumab + SOX o Nivolumab + CAPOX	57 % 76,5 %	9,7 10,6	No alcanzada No alcanzada	
ATTRACTION 4	III	680	Nivolumab + SOX/CAPOX Placebo + SOX/CAPOX	-- --	-- --	-- --	En marcha/pendiente de resultados
AIO-STO-0417 MOONLIGHT	II rand.	119	Nivolumab + Ipilimumab + FOLFOX FOLFOX	-- --	-- --	-- --	En marcha/pendiente de resultados
CHECKMATE-649	III	≈ 2000	Nivolumab + ipilimumab Nivolumab + QT QT	-- -- --	-- -- --	-- -- --	Rama Nivo + ipilimumab cerrada En marcha/pendiente de resultados
CA224-060	II rand.	250	Relatlimab + nivolumab + QT Nivolumab + QT	-- --	-- --	-- --	En marcha/pendiente de resultados
JAVELIN Gastric 100 mantenimiento	III	499	Avelumab Oxaliplatino + fluoropirimidina	13,3 % 14,4 %	Similar HR 1,04	10,4 10,9	Datos posrandomización Tasa de duración respuesta a 12 meses: 62 % vs. 28,4 % p = 0,177
<i>Tumores HER2 positivos</i>							
Coreano	II	44	Pembrolizumab + trastuzumab + QT	--	--	--	En marcha/pendiente de resultados
Americano	II	24	Pembrolizumab + trastuzumab + XELOX	83 %	11,4	--	RR 100 % en los 6 pacientes con PD-L1 +
KEYNOTE-811	III	≈ 700	Pembrolizumab + trastuzumab + QT Placebo + trastuzumab + QT	-- --	-- --	-- --	En marcha/pendiente de resultados
INTEGA	II rand.	≈ 100	Ipilimumab + nivolumab + trastuzumab FOLFOX + nivolumab + trastuzumab	-- -- --	-- -- --	-- -- --	En marcha/pendiente de resultados

RR: tasa de respuestas; SLPm: supervivencia libre de progresión mediana; SGm: supervivencia global mediana; m: meses; QT: doblete de platino/fluoropirimidina; rand.: randomizado.

que con QT (37 %), con una duración de la respuesta de 21,2 meses, no alcanzada y 7,0 meses, respectivamente. Este estudio, KEYNOTE 062, a pesar de sus resultados globales negativos, apoya que la inmunoterapia puede ser una buena estrategia terapéutica para pacientes con tumores gástricos MSI-H en primera línea.

- En cuanto a la tolerancia, los efectos secundarios de grado 3-5 fueron del 17 % con pembrolizumab, 73 % con pembrolizumab + QT y 69 % con QT.

Nivolumab

El estudio ATTRACTION-4 (62) tiene una parte de fase II y otra parte de fase III. En la fase II, se investigó la eficacia y seguridad preliminares de nivolumab + QT (CapeOX o SOX) en 39 pacientes evaluables. La RR fue del 57 % y 76,5 %, y la SLPm 9,7 y 10,6 meses para nivolumab + SOX y nivolumab + CapeOX, respectivamente. La SGM no se ha alcanzado en ninguno de los dos grupos. Los TRAE más frecuentes (> 10 %) fueron neutropenia (14 %) en nivolumab + SOX y neutropenia (17 %), anemia, neuropatía sensitiva, hiporexia, diabetes de tipo I y náuseas (11 % cada uno de ellos) en nivolumab + CapeOX. Dada la buena tolerancia y la eficacia prometedora de nivolumab en combinación con QT, el estudio ATTRACTION-4 ha iniciado ya la fase III, que compara nivolumab + SOX/CapeOX con placebo + SOX/CapeOX.

Con nivolumab hay otros estudios en marcha en primera línea. El estudio de fase III CHECKMATE-649 NCT02872116 estudia la eficacia de nivolumab + ipilimumab frente a nivolumab + QT (oxaliplatino/fluoropirimidina) frente a QT. El número total de pacientes a incluir será aproximadamente 2000 y sus coobjetivos principales son la SG y la SLP de nivolumab + QT frente a QT en pacientes con tumores PD-L1 positivo. La rama de nivolumab + ipilimumab ya se ha cerrado.

Otro estudio aleatorizado de fase II es AIO-STO-0417 (MOONLIGHT), que compara mFOLFOX con o sin nivolumab e ipilimumab en 119 pacientes con el objetivo principal de SLP. Está también pendiente de resultados.

El estudio aleatorizado de fase II CA224-060 con 250 pacientes tiene como objetivo determinar la eficacia y seguridad de relatlimab (anti-LAG-3) + nivolumab + QT frente a nivolumab + QT. La QT es un doblete de oxaliplatino + fluoropirimidina (XELOX, FOLFOX, SOX).

También se ha diseñado el programa Fast Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-Oncology (FRACTION), que es una plataforma novedosa de estudios de fase II para identificar combinaciones prometedoras de inmunoterapia en pacientes con cáncer gástrico (FRACTION-GC) (63), cáncer de pulmón no microcítico (FRACTION-Lung) y carcinoma de células renales (FRACTION-RCC).

Avelumab

Avelumab se ha investigado como tratamiento de mantenimiento en el estudio de fase III JAVELIN Gastric 100 (64) para tumores HER2 negativo, con al menos estabilización tras 12 semanas de oxaliplatino y fluoropirimidina. La aleatorización era 1:1 a avelumab o continuar la QT. El objetivo principal era demostrar un beneficio en la SG en todos los pacientes randomizados o en la población PD-L1+. El estudio ha sido negativo. La SGM posinducción/aleatorización fue de 10,4 meses para avelumab y 10,9 meses para QT (HR 0,91; IC 95 %, 0,74-1,11; p = 0,177). El HR de SG para los 54 pacientes con tumores PD-L1+ fue 1,13. La SLP fue similar en las dos ramas (HR 1,04) y la tasa de respuestas tras la aleatorización también (13,3 % frente a 14,4 %, respectivamente). En cambio, la duración de la respuesta a 12 meses fue de 62,3 % frente a 28,4 %. Los TRAE de grado ≥ 3 fueron 12,8 % con avelumab y 32,8 % con QT. En conclusión, avelumab de mantenimiento mostró actividad clínica y un perfil de tolerancia favorable, pero no consiguió aumentar la SG en la población aleatorizada ni en la población PD-L1+.

Durvalumab

La eficacia de durvalumab como tratamiento de mantenimiento tras una QT de inducción se va a testar en el Planning Treatment for Oesophago-gastric Cancer: a Maintenance Therapy Trial (PLATFORM) (NCT02678182). Se trata de un ensayo clínico de fase II, prospectivo, abierto y aleatorizado con un diseño adaptativo que permite discontinuar de forma precoz los tratamientos ineficientes y añadir nuevos brazos de tratamiento a medida que el ensayo progresa. Los pacientes elegibles deben tener estabilización o respuesta después de haber completado al menos 6 ciclos de platino/fluoropirimidina (con trastuzumab si HER2+).

Atezolizumab

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD-L1 aprobado en varios tumores avanzados/metastásicos. MORPHEUS es un estudio de fase I/II con dos cohortes para determinar la actividad antitumoral preliminar, la farmacocinética, la tolerancia y la seguridad de combinaciones de tratamiento con inmunoterapia en cáncer esofágico y gástrico. La n estimada de pacientes es de 410. Ya se han incluido dos cohortes de pacientes con cáncer gástrico: una en primera línea y otra tras progresión a primera línea. En la cohorte de primera línea, los pacientes reciben mFOLFOX6, atezolizumab y cobimetinib.

Ipilimumab y tremelimumab

Ipilimumab y tremelimumab poseen poca actividad en monoterapia en CGA previamente tratado, por lo que se están investigando principalmente en combinación con otros agentes.

Toripalimab

Toripalimab es un anticuerpo humanizado anti-PD-1 aprobado en 2018 en China para el melanoma irreseccable o metastásico. Un estudio de fase Ib/II (65) trató a 18 pacientes chinos sin QT previa (cohorte 2) con toripalimab (360 mg/día) + XELOX. La RR fue del 67 %, con un elevado control de la enfermedad, 89 %, una SLP de 5,8 meses y una SGM no alcanzada en el momento de la publicación. Se observaron TRAE de grado 3-4 en el 39 % de los pacientes y el 22 % discontinuó el tratamiento por toxicidad. Toripalimab se está investigando en asociación con QT en situación de neoadyuvancia en un estudio de fase II y se requieren ensayos clínicos aleatorizados para definir el papel de toripalimab + QT en primera línea.

INMUNOTERAPIA CON TRASTUZUMAB EN TUMORES HER2 POSITIVO

Trastuzumab estimula la respuesta celular T específica HER2 e incrementa la expresión tumoral de PD-L1. A su vez, los anticuerpos anti-PD-1 pueden incrementar la inmunidad celular específica T del trastuzumab.

Pembrolizumab + trastuzumab

Dos estudios de fase II exploran la combinación de pembrolizumab + trastuzumab + QT en primera línea de tumores HER2+: el estudio coreano NCT02901301 (que tratará 44 pacientes con pembrolizumab, trastuzumab y cisplatino/capecitabina) y el estudio americano de fase II NCT02954536.

En este estudio americano de fase II (66) se incluyeron 24 pacientes con tumores HER2 IHC 3+ o FISH+ con independencia del estado de PD-L1. Se trataron con pembrolizumab + trastuzumab + XELOX. El 100 % de los pacientes alcanzaron algún grado de regresión tumoral (entre el -22 % y el -100 %). La RR fue 83 %, la SLPm 11,4 meses. Debemos destacar que de los 21 pacientes con tejido disponible, 6 (29 %) expresaban PD-L1 y todos respondieron.

Estos datos prometedores de eficacia, y la buena tolerancia, han llevado a la puesta en marcha del estudio de fase III KEYNOTE-811 (NCT03615326) que compara pembrolizumab o placebo, asociado a trastuzumab + QT

(cisplatino/FU ic o CAPOX para la cohorte global o SOX para la cohorte japonesa) en aproximadamente 700 pacientes.

Nivolumab + trastuzumab +/- ipilimumab

El estudio de fase II aleatorizado INTEGRA NCT03409848 en marcha compara en aproximadamente 100 pacientes el tratamiento con ipilimumab o FOLFOLFOX, asociados a nivolumab + trastuzumab en CGA HER2 positivo. Su objetivo principal es la SG.

INMUNOTERAPIA CON ANTIANGIOGÉNICOS

El conocimiento de las interacciones de las células tumorales, las células inmunológicas y el microambiente tumoral permitirá determinar mejor cómo revertir la resistencia a los ICI. En el microambiente inmunosupresor interviene también la angiogénesis tumoral, por lo que se plantea que la combinación de inmunoterapia y terapia antiangiogénica podría revertir el estado inmunosupresor del microambiente, que ocurre en un porcentaje relevante de tumores gástricos.

Los estudios con esta estrategia son escasos en CGA. En un estudio de fase I con pembrolizumab + ramucirumab con un número pequeño de pacientes, la tasa de respuestas en la cohorte de primera línea fue del 14 % y los TRAE de grado ≥ 3 se presentaron en el 39 % (67). La combinación de nivolumab + ramucirumab se ha investigado en segunda línea en el estudio de fase II NIVO-RAM NCT02999295.

ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA

El cáncer gástrico oligometastásico o enfermedad metastásica limitada es una entidad clínica que se diagnostica con mayor frecuencia. No hay una definición estándar, pero los criterios suelen incluir un número limitado de metástasis (≤ 5), de pequeño tamaño, en < 3 localizaciones. El papel de la cirugía y de las terapias ablativas locales en pacientes con buen estado general, enfermedad metastásica limitada y que responden a la quimioterapia es un tema de controversia (68).

Existe una evidencia creciente de que un subgrupo de pacientes cuidadosamente seleccionados con enfermedad oligometastásica puede alcanzar control de la enfermedad a largo plazo con una estrategia terapéutica multidisciplinaria. Aunque la resección quirúrgica del tumor primario en estadio IV se desaconseja, salvo en casos de sangrado u obstrucción, en base a los resultados del estudio REGATTA (69), diversos autores han publicado supervivencias prometedoras a 5 años del 27-37 % y 31-33 % tras metastasectomías hepáticas y pulmonares, respectivamente, en series retrospectivas.

Para responder a la pregunta de si la cirugía mejora la supervivencia y la calidad de vida de pacientes con enfermedad metastásica limitada después de un tratamiento con FLOT, se ha puesto en marcha el estudio de fase III, aleatorizado, prospectivo, iniciado por investigador, RENAISSANCE (AIO-FLOT5) (70). Los pacientes deben tener solo metástasis ganglionares retroperitoneales o un máximo de un solo órgano que sea potencialmente resecable o localmente controlable, con o sin afectación ganglionar retroperitoneal. Tras 4 ciclos de FLOT (con trastuzumab si HER2+), los pacientes sin progresión son aleatorizados 1:1 a continuar con QT o a cirugía del tumor primario y las metástasis seguida de QT. El número total de pacientes a incluir es de 271, de los que al menos 176 serán aleatorizados. El objetivo principal es la SG, y los secundarios la SLP, la morbimortalidad quirúrgica y la calidad de vida medida por el cuestionario EORTC-QLQ-C30.

El estudio aleatorizado GASTRIPEC (NCT02158988) compara la cirugía citoreductora con QT intraperitoneal hipertérmica frente a cirugía citoreductora en pacientes seleccionados con carcinomatosis peritoneal de CGA.

Además de los parámetros clínicos actuales, es necesario establecer el valor predictivo/pronóstico de biomarcadores emergentes como la alta inestabilidad de microsatélites en la estrategia terapéutica de estos pacientes oligometastásicos.

CONCLUSIONES

El cáncer gástrico avanzado sigue teniendo un pronóstico adverso. Se trata de una enfermedad muy heterogénea, tanto entre los distintos subtipos moleculares como en el propio tumor de un mismo individuo y a lo largo del tiempo. Esta heterogeneidad es uno de los factores limitantes de la medicina de precisión aplicada al cáncer gástrico. Es también un tumor que suele tener alta carga mutacional y sobreexpresar las proteínas del *checkpoint* inmunológico.

La quimioterapia de combinación es el estándar de tratamiento para la mayoría de los pacientes. En tumores HER2 negativo, los dobles de platino y fluoropirimidina son los esquemas más empleados. El oxaliplatino puede sustituir al cisplatino y las fluoropirimidinas orales (capecitabina y S-1) al 5-FU ic sin comprometer su eficacia. Los esquemas de irinotecan + 5-FU ic son una alternativa y la decisión de utilizarlos se tomará en cada paciente según la eficacia y las toxicidades esperables.

Las fluoropirimidinas en monoterapia pueden ser una opción para pacientes seleccionados *unfit* o ancianos. En cambio, los tripletes de epirubicina o docetaxel con platino/fluoropirimidina se reservan para pacientes seleccionados más jóvenes, con buen estado general y gran carga tumoral por su mayor tasa de respuestas (sobre todo los tripletes basados en docetaxel) pero su toxicidad es mayor.

De todas las terapias dirigidas contra dianas moleculares testadas en primera línea, hasta el momento actual solo el trastuzumab, asociado a un doblete de platino y fluoropirimidina, ha demostrado aumento de la supervivencia global frente la QT sola (tumores HER2+).

El papel del pembrolizumab y nivolumab, dos anticuerpos anti-PD-1, en primera línea de cáncer gástrico quedará establecido por los ensayos clínicos que los comparan, solos o en combinación con QT, frente a la QT. Otros inhibidores del *checkpoint* inmunológico también están siendo evaluados. Los resultados de la inmunoterapia en primera línea son particularmente prometedores en tumores MSI-H. Una línea muy interesante de investigación es la combinación de inmunoterapia con regímenes basados en trastuzumab en tumores HER2 positivo.

El pronóstico del cáncer gástrico es adverso, por lo que es importante definir con mayor precisión qué subgrupos de pacientes puedan beneficiarse más de un tratamiento determinado y diseñar estrategias específicas para ellos. Es necesario, por tanto, disponer de biomarcadores validados predictivos de respuesta, como ya lo es HER2.

Las clasificaciones moleculares TCGA y ACRG, junto con la identificación de múltiples biomarcadores (por ejemplo, MSI-H, expresión de PD-L1, etc.), abren nuevas perspectivas para seleccionar y estadificar a los pacientes que podrían beneficiarse de una terapia de *checkpoint* inmunológica a largo plazo y de otras terapias.

El mejor abordaje terapéutico del cáncer gástrico oligometastásico se está investigando en estudios clínicos y en estos pacientes es particularmente importante la valoración multidisciplinar.

CORRESPONDENCIA:

Cristina Grávalos Castro
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Av. de Córdoba, s/n.
28041 Madrid
e-mail: cgravalos@telefonica.net

BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2018. Available from: www.iarc.fr
2. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, et al; Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202-9.
3. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015;21:449-56.
4. Zhang F, Zhang Y, Jia Z, et al. Oxaliplatin-based regimen is superior to cisplatin-based regimen in tumour remission as first-line chemotherapy for advanced gastric cancer: A Meta-Analysis. *J Cancer* 2019;10:1923-9.
5. Al-Batran SE, Hartmann JR, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-42.
6. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.

7. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2015;26:141-8.
8. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20(4):666-73.
9. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1529-34.
10. Ajani JA, Rodríguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1547-53.
11. Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. Phase III trial comparing intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus S-1 versus cisplatin plus S-1 in patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1922-9.
12. Kang Y, Chin K, Chung H, Kadowaki S, et al. A phase III study of TAS-118 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer (SOLAR study). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 4):LBA003.
13. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al; on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl 5):v38-v49.
14. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophago-gastric junction. *Ann Oncol* 2008;19:1450-7.
15. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-6.
16. Narahana H, Iishi H, Imamura H, et al. Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (Study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer* 2011;14(1):72-80.
17. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-7.
18. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2015;33:3874-9.
19. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393(10184):1948-57.
20. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1697e708.
21. Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2015;26:149-56.
22. Yamada Y, Boku N, Mizusawa J, Iwasa S, Kadowaki S, Nakayama N, et al. Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(7):501-510.
23. Petrioli R, Roviello G, Zanotti L, et al. Epirubicin-based compared with docetaxel-based chemotherapy for advanced gastric carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;102:82-8.
24. Hwang IG, Ji JH, Kang JH, et al. A multi-center, open-label, randomized phase III trial of first-line chemotherapy with capecitabine monotherapy versus capecitabine plus oxaliplatin in elderly patients with advanced gastric cancer. *J Geriatr Oncol* 2017;8(3):170-5.
25. Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, et al. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998;34:1715-20.
26. Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil in advanced gastric cancer. *Oncology* 2000;58:191-7.
27. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;29(8):CD004064.
28. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376: 687-97.
29. Grávalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008 Sep;19(9):1523-9.
30. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Ann Oncol* 2012;23:2656-62.
31. Grávalos C, Gómez-Martín C, Rivera F, et al. Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clin Transl Oncol* 2011;13(3):179-84.
32. Rivera F, Romero C, Jiménez-Fonseca P, et al. Phase II study to evaluate the efficacy of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin in first-line treatment of HER-2 positive advanced gastric cancer: HERXO trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019; 83(6):1175-81.
33. Endo S, Kurokawa Y, Gamoh M, et al. Trastuzumab with S-1 plus cisplatin in HER2-positive advanced gastric cancer without measurable lesions: OGSF 1202. *Anticancer Res* 2019; 39(2): 1059-65.
34. Kim YS, Sym SJ, Baek MY, et al. Low-dose capecitabine plus trastuzumab as first-line treatment in patients 75 years of age or older with HER2-positive advanced gastric cancer: a pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76(6):1267-72.
35. Shah MA, Xu R-H, Bang Y-J, et al. HELOISE: phase IIIb randomized multicenter study comparing standard-of-care and higher-dose trastuzumab regimens combined with chemotherapy as first-line therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2558-67.
36. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab (P) + Trastuzumab (H) + Chemotherapy (CT) for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (mGC/GEJC): Final analysis of a phase III study (JACOB). *Ann Oncol* 2017;28:v209-v268.
37. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGIC-A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(5):443-51.
38. Moehler M, Schad A, Maderer A, et al. Lapatinib With ECF/X in the first-line treatment of metastatic gastric cancer according to HER2neu and EGFR Status: A randomized placebo-controlled phase ii study (EORTC 40071). *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82(4):733-9.

39. Fichter CD, Timme S, Braun JA, et al. EGFR, HER2 and HER3 dimerization patterns guide targeted inhibition in two histotypes of esophageal cancer. *Int J Cancer* 2014; 135:1517e30.
40. Kim MA, Lee HS, Lee HE, et al. EGFR in gastric carcinomas: prognostic significance of protein overexpression and high gene copy number. *Histopathology* 2008;52:738-46.
41. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:490-9.
42. Ohtsu A, Shah MA, van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29:3968-76.
43. Shen L, Li J, Xu J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric cancer* 2015;18:168-76.
44. Wilke H, Muro K, van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-1235.
45. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-9.
46. Yoon HH, Bendell JC, Braiteh FS, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol* 2016;27(12):2196-203.
47. Di Bartolomeo M, Niger M, Morano F, et al. Assessment of ramucirumab plus paclitaxel as switch maintenance versus continuation of first-line chemotherapy in patients with advanced her-2 negative gastric or gastroesophageal junction cancers: The ARMANI Phase III Trial. *BMC Cancer* 2019;19(1):283.
48. Shen YC, Li CP, Yen CJ, et al. Phase II multicentered study of low dose everolimus plus cisplatin and weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin as first-line treatment for patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 2014;87(2):104-13.
49. Llu X, Newton RC, Scherle PA. Developing c-MET pathway inhibitors form cancer therapy: progress and challenges. *Trends Mol Med* 2010;16(1):37-45.
50. Nakajima M, Sawada H, Yamada Y, et al. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas. *Cancer* 1999;85(9):1894-902.
51. Catenacci DVT, Tebbutt NC, Davidenko I, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1467-82.
52. Shah MA, Bang YJ, Lordick F, et al. Effect of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with or without onartuzumab in HER2-negative, MET-positive gastroesophageal adenocarcinoma: the METGASTRIC randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3(5):620-7.
53. Al-Batran S, Schuler M, Zvirbulle Z, et al. FAST: an international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2+ gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:LBA4001.
54. Shah MA, Ruiz EPY, Bodoky G, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of andecaliximab combined with mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAMMA-1). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 4):4.
55. Lee J, Kim ST, Kim K, et al. Tumor Genomic Profiling Guides Patients with Metastatic Gastric Cancer to Targeted Treatment: The VIKTORY Umbrella Trial. *Cancer Discov* 2019; 9(10):1388-405.
56. Amatatsu M, Arigami T, Uenosono Y, et al. Programmed death-ligand 1 is a promising blood marker for predicting tumor progression and prognosis in patients with gastric cancer. *Cancer Sci* 2018;109:814-20.
57. Kawazoe A, Kuwata T, Kuboki Y, et al. Clinicopathological features of programmed death ligand 1 expression with tumor-infiltrating lymphocyte, mismatch repair, and Epstein-Barr virus status in a large cohort of gastric cancer patients. *Gastric Cancer* 2017;20(3):407-15.
58. Andrade de Mello R, Lordick F, Muro K, et al. Current and future aspects of immunotherapy for esophageal and gastric malignancies. *ASCO Educational Book* 2019; 237-47.
59. Kawazoe A, Yamaguchi K, Yasui H, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in combination with S-1 plus oxaliplatin as a first-line treatment in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction cancer: Cohort 1 data from the KEYNOTE-659 phase IIb study. *Eur J Cancer* 2020;4(129):97-106.
60. Taberero J, Cutsem EV, Bang Y-J, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: the phase III KEYNOTE-062 study. *J Clin Oncol* 2019;37:LBA4007.
61. Shitara K, van Cutsem E, Bang, et al. CS Pembrolizumab with or without chemotherapy vs chemotherapy in patients with advanced G/GEJ cancer (GC) including outcomes according to microsatellite instability-high (MSI-H) status in Keynote-062. *Ann Oncol* 2019; 30(Suppl 5):v851-v934.
62. Boku N, Ryu MH, Kato K, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol* 2019;30(2):250-8.
63. Aanur P, Gutiérrez M, Kelly RJ, et al. FRACTION (Fast Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-Oncology)-gastric cancer (GC): A randomized, open-label, adaptive, phase 2 study of nivolumab in combination with other immuno-oncology (IO) agents in patients with advanced GC. *J Clin Oncol* 2017;35(15) (Suppl):TPS4137.
64. Moehler MH, Dvorkin M, Ozguroglu M, et al. Results of the JAVELIN Gastric 100 phase 3 trial: avelumab maintenance following first-line (1L) chemotherapy (CTx) vs continuation of CTx for HER2- advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC). *J Clin Oncol* 2020; 38(4)(Suppl):278-8.
65. Wang F, Wei XL, Wang FH, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemorefractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase Ib/II clinical trial NCT02915432. *Ann Oncol* 2019;30(9):1479-86.
66. Janjigian YY, Chou JF, Simmons M, et al. First-line pembrolizumab (P), trastuzumab (T), capecitabine (C) and oxaliplatin (O) in HER2-positive metastatic esophagogastric adenocarcinoma (mEGA). *J Clin Oncol* 2019;37(4)Suppl:abst 62.
67. Chau I, Bendell JC, Calvo E, et al. Ramucirumab (R) plus pembrolizumab (P) in treatment naive and previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: a multi-disease phase 1 study. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl):abst 4046.
68. Kataoka K, Kinoshita T, Moehler M, et al. Current management of liver metastases from gastric cancer: what is common practice? New challenge of EORTC and JCOG. *Gastric Cancer* 2017;20(5):904-12.
69. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):309e18.
70. Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW, et al. The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction - a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI. *BMC Cancer* 2017;17(1):893.

Avances en el tratamiento del cáncer gástrico. Papel de las nuevas terapias dirigidas

R. JIMENO MATÉ, E. MARTÍNEZ DE CASTRO, C. LÓPEZ LÓPEZ, F. RIVERA HERRERO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Santander

RESUMEN

El cáncer gástrico (CG) es la quinta neoplasia más frecuente a escala mundial. Presenta una gran variedad geográfica y un comportamiento agresivo que le confiere un pronóstico pobre. A pesar de los avances de los últimos años en el conocimiento molecular de esta enfermedad, aún no somos capaces de traducir estos en una mejora de la supervivencia, salvo en el grupo de pacientes con enfermedad avanzada HER2+. A continuación revisaremos los estudios más importantes, centrándonos en la enfermedad avanzada, con terapias dirigidas contra la vía HER2, angiogénesis y otros inhibidores de las vías EGFR, MET, PARP, FGFR, claudinas, Pi3K o los resultados obtenidos con TAS-102.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico. Vías de señalización. Terapia dirigida. Antiangiogénicos. HER2.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es la tercera causa de muerte por cáncer y la quinta neoplasia más frecuente a nivel mundial, sin embargo, en nuestro país supone la sexta causa de muerte por cáncer y ocupa el noveno puesto en incidencia (1). El único tratamiento curativo actualmente sigue siendo la resección quirúrgica con márgenes libres. Desgraciadamente se trata de un tumor que se diagnostica en estadios avanzados en un alto porcentaje de casos, lo que ensombrece el pronóstico de forma muy significativa. Aproximadamente un 10 % de los pacientes se diagnostican en una etapa temprana, un 40 % pre-

ABSTRACT

Gastric cancer (GC) is the fifth most common neoplasm worldwide. It has a great geographical variety and aggressive behavior which gives it a poor prognosis. Despite the advances that have occurred in recent years in the molecular knowledge of this disease, we are not yet able to translate these into an improvement in survival, except in the group of patients with advanced HER2+ disease. Next, we will review the most important clinical trials, focusing on advanced disease, with therapies directed against the HER2 pathway, angiogenesis and other inhibitors of the EGFR, MET, PARP, FGFR, claudin, Pi3K pathways and also the results obtained with TAS-102.

KEYWORDS: Gastric cancer. Signalling pathways. Targeted therapies. Antiangiogenics. HER2.

sentan enfermedad localmente avanzada aunque reseccable y el resto son pacientes con CG en etapas avanzadas (irreseccables un 15 % o metastásicos un 35 %) (2). La mediana de supervivencia en este último grupo se sitúa en torno a los 11 meses, salvo en el subgrupo HER2+ que es algo superior (aproximadamente 14 meses) como veremos posteriormente.

Actualmente, la gran mayoría de ensayos se centran en la enfermedad irreseccable o avanzada dado su pobre pronóstico y son estos los que nos ocuparán el grueso de la revisión. Sin embargo, existen también estudios en marcha para CG o de unión gastroesofágica (UGE) con estadios localmente avanzados. En cuanto a este último

subgrupo de pacientes hay estudios en desarrollo para los CG HER2+ con quimioterapia (QT) perioperatoria y un único agente anti-HER2 como trastuzumab (NeoHx NCT01130337, AIO-STO 0310 NCT01472029), otro que testa la combinación de QT con doble bloqueo anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab (PETRARCA, NCT02581462). También en el CG localmente avanzado se ha explorado el beneficio de añadir un antiangiogénico como bevacizumab al esquema de QT ECX (MAGIC-B) y se han obtenido resultados desfavorables (3).

CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Conocemos cada vez mejor la biología del CG, a pesar de su gran heterogeneidad. Existen múltiples vías de señalización alteradas que implican a p53, RAS; presencia de amplificaciones de oncogenes como *HER2*, *KRAS*, *EGFR*, *CDK6*, etc. Según la clasificación del *Atlas del Genoma del Cáncer* existen cuatro subtipos de CG: el asociado a EBV (9 %), el asociado a MSI (22 %), el asociado a inestabilidad cromosómica (50 %) y el genómicamente estable (20 %) (4). Estos cuatro subtipos moleculares, que se asocian a características biológicas y alteraciones genéticas diferentes, también presentan un comportamiento clínico distinto, por lo que es probable que en un futuro próximo evaluemos los nuevos tratamientos por separado en función del subgrupo al que pertenece cada tumor. Sin embargo, en la actualidad, y tal y como se ha descrito en anteriores capítulos, aún tratamos de forma global a los pacientes que padecen este tumor. Tan solo en algunos casos disponemos de biomarcadores como HER2 que permiten identificar un subgrupo de pacientes candidatos a beneficiarse de un tratamiento biológico específico.

No cabe duda de que estos avances en la caracterización mediante perfiles moleculares del CG son fundamentales para el desarrollo de nuevos estudios racionales. Revisaremos a lo largo de este capítulo los avances en el tratamiento contra dianas terapéuticas tales como la inhibición de las vías HER2, VEGFR, PI3K/AKT/mTOR, EGFR y otras terapias como los inhibidores de PARP, MET, FGF, claudina, metaloproteasas o TAS-102 en este contexto.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO. PAPEL DE LAS NUEVAS TERAPIAS DIRIGIDAS

TERAPIAS ANTI-HER2

HER2 está sobreexpresado en el 13-25 % de los pacientes con CG y puede asociarse a un peor pronóstico. Esta sobreexpresión es más frecuente en los tumores de tipo intestinal y en los localizados en la unión gastroesofágica.

Trastuzumab

El estudio de fase III TOGA (5) demostró que añadir trastuzumab a la quimioterapia (fluoropirimidina-cisplatino) en pacientes con CG avanzado y HER2 sobreexpresado mejoraba la supervivencia global (SG) (HR 0,74; $p = 0,0048$), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuestas (TR), sin un aumento significativo de la toxicidad. Por tanto, la combinación de QT y trastuzumab es el nuevo estándar de tratamiento en pacientes con CG HER2+.

Lapatinib

Se han realizado dos estudios de fase III que exploran el lapatinib asociado a QT en pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado HER2+ en primera línea (LOGIC y EORTC40071) y un estudio en segunda línea (TYTAN).

El estudio de fase III LOGIC (6) aleatorizó 537 pacientes con CG HER2+ a recibir capecitabina-oxaliplatino (CAPOX) frente a CAPOX-lapatinib en primera línea. El objetivo principal era la SG y, aunque la mediana fue mejor en el brazo con lapatinib, la diferencia no alcanzó la significación estadística (12,2 vs. 10,5 meses, HR: 0,91, $p = 0,73$). En el análisis de subgrupos, el beneficio con lapatinib fue mayor en los pacientes asiáticos (16,9 vs. 10,9 meses, HR: 0,68, $p < 0,05$) y en los menores de 60 años (12,3 vs. 9,8 meses, HR: 0,69, $p < 0,05$). La SLP sí que aumentó de forma significativa con lapatinib (5,4 vs. 6,8, HR: 0,86, $p < 0,05$) y también la tasa de respuesta (53 % vs. 40 %).

El estudio de fase II aleatorizado de la EORTC 4007127 analizaba 69 pacientes (de los 350 inicialmente previstos) con CG avanzado HER2+ o EGFR+ que recibían epirubicina-cisplatino-5-FU/capecitabina junto con lapatinib frente a epirubicina-cisplatino-5-FU/capecitabina en primera línea y no encontraron diferencias significativas en SLP ni en SG (7).

El TYTAN (8) es un estudio asiático en segunda línea que analizaba 261 pacientes con CG HER2+ tratados con paclitaxel-lapatinib frente a paclitaxel solo y su objetivo principal era la SG. Globalmente, aunque se vio una mejor supervivencia en el brazo con lapatinib, la diferencia no alcanzó la significación estadística (mediana 11 vs. 8,9 meses; HR: 0,84, $p = 0,20$). Sin embargo, en un análisis de subgrupos preplanificado, sí que aumentó significativamente la supervivencia en los pacientes con HER2 IHQ 3+ (14 vs. 7,6 meses; HR: 0,59; $p = 0,0176$). El TYTAN sugiere una posible utilidad del lapatinib en cáncer gástrico HER2 IHQ 3+, aunque es un estudio asiático, en segunda línea y que únicamente encontró resultados positivos en el análisis de subgrupos.

A la vista de los resultados de estos tres estudios, parece que, por el momento, el lapatinib no tiene un papel claro en el tratamiento del CG avanzado.

T-DM1

El estudio GATSBY, fase III en segunda línea de CG avanzado con sobreexpresión de HER2, aleatorizó 415 pacientes a recibir un taxano (paclitaxel o docetaxel) frente a T-DM1 sin que se obtuviera un beneficio significativo en su objetivo principal (SG), ni en SLP ni en tasa de respuesta (9).

Pertuzumab

Se ha comunicado el resultado negativo del estudio de fase III JACOB, que exploraba la utilidad de añadir pertuzumab a QT con trastuzumab en primera línea de CG avanzado con sobreexpresión de HER2 (10).

ANTIANGIOGÉNICOS

Bevacizumab

En el estudio de fase III AVAGAST (11) se aleatorizaron 774 pacientes con CG o de la UGE avanzado a recibir CP más placebo frente a CP más bevacizumab en primera línea. El objetivo principal era la SG y, aunque se vio una tendencia a favor del bevacizumab, no se alcanzó la significación estadística (HR: 0,87, $p = 0,10$).

Ramucirumab (IMC-1121B)

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 anti-VGFR2. Se han completado dos estudios de fase III en CG avanzado en segunda línea, ambos con resultados positivos: el REGARD y el RAINBOW.

En el estudio de fase III REGARD (12) se aleatorizaron 355 pacientes con adenocarcinoma avanzado gástrico o de la UGE, en segunda línea, a recibir tratamiento con ramucirumab o placebo. El objetivo principal fue la supervivencia y se observó un incremento estadísticamente significativo en el brazo con ramucirumab (mediana 5,2 vs. 3,8 meses; HR: 0,77, $p = 0,04$). El estudio de fase III RAINBOW (13) analizó 665 pacientes con CG en segunda línea que recibieron ramucirumab-paclitaxel frente a placebo-paclitaxel. El objetivo primario fue la SG y se objetivó un incremento significativo en el brazo con ramucirumab (mediana 9,63 vs. 7,36 meses, HR: 0,807, $p = 0,0169$) y también aumentó significativamente la SLP (4,40 vs. 2,6 meses, HR: 0,635, $p < 0,0001$) y la tasa de respuestas (28 % vs. 16 %; $p = 0,0001$). Por lo tanto, el tratamiento con ramucirumab en pacientes con CG avanzado en segunda línea es un estándar (solo o con paclitaxel).

Hay un estudio de fase II aleatorizado que exploró, en primera línea, el añadir ramucirumab a FOLFOX

y que, globalmente, fue negativo, aunque parecía verse un mayor beneficio en los pacientes con tumores gástricos que en los que tenían un adenocarcinoma esofágico (14).

Se han comunicado los resultados de un estudio de fase III en primera línea, el RAINFALL, que exploró el añadir ramucirumab a cisplatino-capecitabina en 445 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión esofagogástrica avanzado, cuyo objetivo principal fue la SLP. Aunque sí se encontró una diferencia estadísticamente significativa (HR: 0,75, $p = 0,01$), la mediana subió solo de 5,3 a 5,7 meses sin beneficio en SG, por lo que estos resultados no suponen una mejoría clínicamente relevante (15).

Regorafenib

Se han comunicado los resultados positivos del fase II INTEGRATE que comparó, en 147 pacientes en segunda o tercera línea, el uso de regorafenib frente a placebo, observándose un aumento en la SLP (objetivo principal del estudio) y una tendencia hacia una mejor SG (se permitía el uso cruzado de regorafenib) (16). Está en marcha el estudio de fase III, INTEGRATE-II, que busca la confirmación de los hallazgos previamente descritos.

Apatinib

Se trata de un inhibidor de tirosina quinasa selectivo del receptor de VEGF. En un estudio de fase II aleatorizado chino, que incluyó 144 pacientes con CG refractario, se objetivó un aumento en la supervivencia y también en la SLP (17). Actualmente se está llevando a cabo el estudio de fase III ANGEL, que incluye pacientes tanto orientales como occidentales, para intentar confirmar estos resultados.

Sorafenib

Se han comunicado los resultados negativos del estudio de fase III STARGATE que exploró en 195 pacientes asiáticos en primera línea la adición de sorafenib a cisplatino-capecitabina y no se vio aumento ni en SLP ni en SG (18).

OTROS FÁRMACOS DIRIGIDOS CONTRA DIANAS CELULARES

Anti-EGFR

En cuanto a los anticuerpos monoclonales anti-EGFR, existen tres estudios aleatorizados que han explorado el valor de añadir a la primera línea de quimio-

rapia cetuximab (fase III EXPAND) (19), panitumumab (fase III REAL-3) (20) o matuzumab (fase II MATRIX) (21) y todos ellos han resultado negativos. Está en marcha un estudio aleatorizado con nimotuzumab. En cuanto a los inhibidores TK de EGFR se han realizado estudios de fase II en segunda línea con gefitinib y erlotinib que sugieren una discreta actividad en este contexto, aunque no se están llevando a cabo estudios de fase III.

Inhibidores de mTOR

Con everolimus se han comunicado los resultados del fase III GRANYTE-I (22), que aleatorizó 656 pacientes con CG avanzado en segunda-tercera línea a recibir tratamiento con everolimus frente a placebo. El objetivo primario era la SG y aunque hubo una tendencia hacia mejores resultados con everolimus, la diferencia no alcanzó la significación estadística (5,4 vs. 4,3 meses, HR: 0,90, $p = 0,124$), por lo que es un estudio negativo. También con everolimus se han comunicado recientemente los datos de otro estudio de fase III, también negativo, el RADPAC (23). En este se aleatorizaron 300 pacientes con CG pretratado a recibir everolimus-paclitaxel frente a placebo-paclitaxel y no se encontraron diferencias significativas en SG (objetivo primario) y tampoco en SLP.

Inhibidores de HGF/c-Met

Se han realizado estudios de fase III que han sido negativos con rilotumumab (monoclonal anti-HGF) y onartuzumab (monoclonal anti-c-Met) y, sin embargo, hay datos prometedores con AMG-337 (TKI):

- *Rilotumumab (AMG 102)*: el estudio de fase III RILOMET-1, que pretendía establecer el papel del rilotumumab en primera línea en combinación con QT, ha resultado negativo (24).
- *Onartuzumab*: es un anticuerpo monoclonal IgG1 anti-c-Met. Se han comunicado recientemente dos estudios aleatorizados negativos que exploraban el añadir onartuzumab a QT en primera línea en pacientes con CG avanzado c-Met+. El primero de ellos es un fase II que exploró en 123 pacientes en primera línea el añadir onartuzumab a FOLFOX (25), y el segundo es un fase III, el METGASTRIC, que aleatorizó 560 pacientes a recibir tratamiento con FOLFOX-onartuzumab frente a FOLFOX-placebo, y que también fue negativo en su objetivo principal, que era la supervivencia (tanto en todos los pacientes c-Met+ como en los IHQ 2-3+) (26).
- *AMG-337*: es un TKI anti-c-Met. Existen datos muy preliminares de un estudio en fase I que sugieren una interesante actividad en adenocarcinoma esofagogástrico avanzado con c-Met amplificado (27). Actualmente hay en marcha un estudio en fase II.

Inhibidores de PARP

Se han comunicado los resultados del estudio en fase III GOLD (28), llevado a cabo en Asia, que comparaba pacientes con CG metastásico en segunda o tercera línea tratados con olaparib-paclitaxel frente a placebo-paclitaxel. A pesar de que se observó una clara tendencia hacia la mejoría significativa en SG con olaparib (tanto en el total de los pacientes como en el subgrupo de pacientes ATM-), no se alcanzó la significación estadística preplanificada en el estudio, por lo que se considera un estudio negativo.

Inhibidores de FGF

Aproximadamente entre un 5-10 % de los CG tienen una amplificación del gen *FGFR2*. AZD4547 es un inhibidor selectivo de tirosina quinasa de FGFR-1, 2 y 3. El estudio aleatorizado de fase II SHINE (29) exploraba si AZD4547 mejoraba los resultados de paclitaxel en segunda línea de CG avanzado con amplificación o polisomía de *FGFR2* y el objetivo principal del estudio era la SLP. Los resultados en supervivencia fueron mejores en la rama de paclitaxel (3,5 vs. 1,8 meses), por lo que resultó ser un estudio negativo. Además, el análisis exploratorio de biomarcadores reveló una gran heterogeneidad intratumoral respecto a la amplificación de *FGFR2* y una pobre concordancia entre la amplificación/polisomía y la expresión de *FGFR2*.

Inhibidores de claudinas

La claudina (CLDN) 18.2 es una proteína de anclaje de las uniones intercelulares presente en varios tumores (vía biliar, gástrico, mucinoso de ovario), pero ausente en tejidos sanos (salvo en el estómago). Zolbetuximab-IMAB362 es un anticuerpo monoclonal altamente específico para CLDN 18.2. Un estudio de fase IIb, FAST (30), comparó el uso de IMAB362 asociado a quimioterapia con esquema EOX frente a quimioterapia solo. Los datos finales del estudio mostraron mejor SLP (7,9 vs. 4,8 meses) y mejor SG (13,3 vs. 8,4 meses; HR: 0,51, $p < 0,001$) a favor de la combinación en pacientes con CG avanzado en primera línea y sobreexpresión de la proteína CLDN 18.2 (el efecto beneficioso sobre todo se observó en los pacientes con muy altos niveles de expresión de dicha proteína). Actualmente están pendientes los resultados de un fase II (NCT03505320, ILUSTRO) y un fase III.

Inhibidores de metaloproteasas

Andecaliximab (ADX) es un anticuerpo monoclonal que inhibe la metaloproteasa 9 de la matriz (MMP9),

una enzima extracelular implicada en el crecimiento tumoral y de las metástasis. Mostró actividad en un fase I/Ib en combinación con FOLFOX6 en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE. Sin embargo, recientemente se han comunicado en el congreso mundial los datos negativos en SG del fase III (GAMMA-1) en primera línea de CG avanzado, aunque sugieren que pueda haber cierta actividad en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años, aún se necesitan más estudios que lo confirmen. Por otro lado, también se está estudiando el combinar este anticuerpo con inmunoterapia.

TAS-102

TAS-102 fue aprobado para CG (incluyendo UGE) avanzado tras progresión, al menos, a dos líneas de tratamiento previas mediante un fase III (TAGS) (31). En este se observó una mediana de SG de 5,7 meses para el brazo experimental frente a 3,6 meses en el grupo del placebo, con una HR 0,69 (NCT02500043). Actualmente están en marcha varios estudios en combinación con NAL-IRI (NCT03368963), irinotecan (NCT04074343) o ramucirumab (NCT03686488) de los que aún no tenemos resultados.

CORRESPONDENCIA:

Fernando Rivera Herrero
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Av. Valdecilla, 25
39008 Santander
e-mail: oncrhf@humv.es

BIBLIOGRAFÍA

- SEOM. Las cifras del cáncer en España 2019. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2019. p. 24.
- De Angelis R et al. EUROCARE-5. *Lancet Oncol* 2014;15:23-34.
- Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):357-70. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30043-8
- Bass AJ, Thorsson VV, Shmulevich I, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202-9.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742): 687-97.
- Randolph Hecht J, Bang Y-J, Qin S, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): The TRIO-013/LOGiC Trial. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl; abstr LBA4001).
- Hermann Moehler M, Schad A, Mauer ME, et al. Lapatinib combined with ECF/x as first-line metastatic gastric cancer (GC) according to HER2 and EGFR status: A randomized placebo controlled phase II (EORTC 40071). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl 3; abstr 80).
- Bang Y-J. A randomized, open-label, phase III study of lapatinib in combination with weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2 amplified advanced gastric cancer (AGC) in Asian population: Tytan study. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl 34; abstr 11).
- Kang Y-H, Shah MA, Ohtsu A, et al. A randomized, open-label, multicenter, adaptive phase 2/3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus a taxane (TAX) in patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (LA/MGC/GEJC). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl 4S; abstr 5).
- Taberner J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab (P) + trastuzumab (H) + chemotherapy (CT) for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (mGC/GEJC): final analysis of a phase III study (JACOB). *Annals of Oncology* 2017;28(Suppl 5):v209-v268.
- Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2012 Jun 10;30(17):2119-27.
- Fuchs CS, Tomasek J, Cho JY, et al. REGARD: A phase III, randomized, double-blinded trial of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum-and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl 34; abstr LBA5).
- Wilke H, Van Cutsem E, Cheul Oh S, et al. RAINBOW: A global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (I4T-IE-JVBE). *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 3; abstr LBA7).
- Yoon HH, Bendell JC, Braiteh FS, et al. Ramucirumab (RAM) plus FOLFOX as front-line therapy (Rx) for advanced gastric or esophageal adenocarcinoma (GE-AC): Randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:5s (Suppl; abstr 4004).
- Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. RAINFALL: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin plus capecitabine or 5FU with or without ramucirumab as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 5. Presented January 18, 2018.
- Pavakis N, Sjoquist KM, Martin AJ, et al. Regorafenib for the Treatment of Advanced Gastric Cancer (INTEGRATE): A Multinational Placebo-Controlled Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2016 Aug 10;34(23):2728-35.
- Li J, Qin S, Xu J, Guo W, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial. *J Clin Oncol* 2013. Published Ahead of Print on August 5, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.8585
- Kang Y, Lee KH, Shen L, et al. Randomized phase II study of capecitabine and cisplatin with or without sorafenib in patients with metastatic gastric cancer: STARGATE study. *Annals of Oncology* 2014;25(Suppl 4):iv210-iv253. DOI: 10.1093/annonc/mdu334
- Lordick F, Bodoky G, Chung H, et al. Cetuximab in combination with capecitabine and cisplatin as first-line treatment in advanced gastric cancer: Randomized controlled Phase III EXPAND study. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 9): ix1-ixe30. LBA3.
- Samuel Waddell T, Chau I, Barbachano Y, et al. A randomized multicenter trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric cancer (REAL3). *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl; abstr LBA4000).

21. Rao S, Starling N, Cunningham D, et al. Matuzumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) compared with epirubicin, cisplatin and capecitabine alone as first-line treatment in patients with advanced oesophago-gastric cancer: a randomised, multicentre open-label phase II trial. *Ann Oncol* 2010;21(11):2213-9.
22. Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol* 2013 Nov 1; 31(31):3935-43.
23. Al-Batran S-E, Riera-Knorrenschild J, Pauligk C, et al. A randomized, double-blind, multicenter phase III study evaluating paclitaxel with and without RAD001 in patients with gastric cancer who have progressed after therapy with a fluoropyrimidine/platinum-containing regimen (RADPAC). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl 4S; abstract 4).
24. Cunningham D, Tebbutt NC, Davidenko I, et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter, placebo (P)-controlled trial of rilotumumab (R) plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) as first-line therapy in patients (pts) with advanced MET-positive (pos) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: RILOMET-1 study. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl; abstr 4000).
25. Shah MA, Cho JY, Bee Huat IT, et al. Randomized phase II study of FOLFOX +/- MET inhibitor, onartuzumab (O), in advanced gastroesophageal adenocarcinoma (GEC). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl 3; abstr 2).
26. Shah MA, Bang Y-J, Lordick F, et al. METGastric: A phase III study of onartuzumab plus mFOLFOX6 in patients with metastatic HER2-negative (HER2-) and MET-positive (MET+) adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction (GEC). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl; abstr 4012).
27. Lee Kwak E, LoRusso P, Hamid O, et al. Clinical activity of AMG 337, an oral MET kinase inhibitor, in adult patients (pts) with MET-amplified gastroesophageal junction (GEJ), gastric (G), or esophageal (E) cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl 3; abstr 1).
28. Bang Y, Boku N, Chin K, et al. Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy: Phase III GOLD. *Ann Oncol* 2016;27(6):1-36.
29. Van Cutsem E, Ban YJ, Mansoor W, et al. A randomized, open-label study of the efficacy and safety of AZD4547 monotherapy versus paclitaxel for the treatment of advanced gastric adenocarcinoma with FGFR2 polysomy or gene amplification. *Ann Oncol* 2017 Jun 1;28(6):1316-24.
30. Al-batran S, Schuler M, Zvirbule Z, et al. FAST: An international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced cldn18.2+ gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:LBA4001.
31. Arkenau H-T, Tabernero J, Shitara K, et al. TAGS: a phase 3, randomised, double-blind study of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo in patients with refractory metastatic gastric cancer. Presented at: 2018 ESMO Congress; October 19-23, 2018; Munich, Germany. LBA25.

Inmunoterapia en cáncer gástrico: revisión de la literatura

A. FERNÁNDEZ MONTES¹, D. ARIAS RON¹, C. M.A LABANDEIRA GUERRA², M. Á. NÚÑEZ VIEJO¹, P. SAMPEDRO DOMARCO¹, S. CAMESELLE GARCÍA¹, L. IGLESIAS REY¹, M.A.C. ARESES MANRIQUE¹, M. Á. ALONSO BERMEJO¹, L. RONCERO SANCHEZ, N. GARCÍA CID¹, R. C. ÁLVAREZ LLOSA¹, M.A.C. LÓPEZ DOLDÁN³, P. JIMÉNEZ FONSECA⁴, M. SANCHEZ CÁNOVAS⁵, A. CARMONA BAYONAS⁵

Departamentos de ¹Oncología Médica y ²Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense.

³Departamento de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra. ⁴Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias, ISPA. Oviedo.

⁵Departamento de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

RESUMEN

El cáncer gástrico continúa siendo un problema de gran relevancia para los oncólogos médicos dada su agresividad y la dificultad para diagnosticarse en estadios precoces. A pesar del desarrollo de combinaciones de quimioterapia y de la aparición de segundas y sucesivas líneas, las ganancias en supervivencia global son escasas. El estudio de los inhibidores de punto de control inmunológico y la definición de subgrupos moleculares en cáncer gástrico subsidiarios de responder a tratamientos inmunomediados está en auge en los últimos años. Así, la inmunoterapia presenta resultados prometedores en términos de supervivencia, tasa de respuestas y tolerancia, en subgrupos seleccionados.

En este artículo haremos una revisión de la literatura, incluyendo las distintas clasificaciones, atendiendo a la biología tumoral, y una descripción de los principales ensayos clínicos con fármacos inmunoterápicos publicados y comunicados hasta la fecha.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico. Inmunoterapia. PD-L1. Pembrolizumab. Nivolumab.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es uno de los tumores con mayor índice de morbilidad y mortalidad, constituye la cuarta causa de muerte debida al cáncer a nivel mundial según los datos de GLOBOCAN (1). En un gran porcentaje de pacientes, el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad, por lo que el planteamiento descarta la curación completa y se focaliza en la administración de tratamiento con quimioterapia o radioterapia paliativa.

ABSTRACT

The prognosis and treatment of gastric cancer remains a relevant problem for the oncologist due to its aggressiveness and the difficulty of diagnosing it in early stages. Despite the development of chemotherapy combinations and the emergence of second and successive lines, the benefit in overall survival is scarce. The study of immune checkpoint inhibitors and the definition of molecular subgroups in gastric cancer which could respond to immunomediated treatments has been booming in recent years, showing promising results in terms of survival, response rate and toxicity.

In this paper, we review the literature to date, including different classifications based on tumor biology, and a description of the main clinical trials with immunotherapeutic drugs.

KEYWORDS: Gastric cancer. Immunotherapy. PD-L1. Pembrolizumab. Nivolumab.

La quimioterapia ha demostrado una mayor supervivencia global (SG) frente al tratamiento de soporte (*hazard ratio* [HR] 0,3, $p < 0,0001$). Sin embargo, la SG a los 5 años se estima cercana al 10-15 % (2).

El tratamiento sistémico habitual con quimioterapia en primera línea incluye combinaciones de dos fármacos, fluoropirimidina (5-fluorouracilo, capecitabina o S1) y platino (cisplatino y oxaliplatino), a los que se puede añadir un tercer fármaco, taxano (docetaxel) o antraciclina. La asociación de fluoropirimidina e irinotecan

sería una alternativa para pacientes no candidatos a platinio o frágiles. La adición de trastuzumab a cisplatino y 5-FU se ha mostrado como la mejor alternativa en pacientes con sobreexpresión o amplificación de HER2 (3). De la misma manera, el fármaco antiangiogénico ramucirumab, frente al receptor del factor de crecimiento vascular 2 (VEGFR-2), ha demostrado beneficio en el tratamiento del cáncer gástrico en segunda línea. El estudio RAINBOW demostró un incremento en supervivencia libre de progresión (SLP) y SG para la combinación de ramucirumab y paclitaxel frente a paclitaxel en monoterapia en pacientes que habían progresado a una primera línea de tratamiento (SG 9,6 frente a 7,4 meses; $p = 0,017$) (4). La evidencia científica para aquellos pacientes que han progresado a una segunda línea de quimioterapia es escasa, aunque determinados estudios cifran en torno al 20 % al porcentaje de pacientes cuyo estado general (PS, *performance status*) permitiría una tercera línea de tratamiento o posterior. En este sentido, trifluridina-tipiracil demostró un incremento tanto de la SLP como de la SG (SG 5,7 frente a 3,6 meses; $p = 0,00029$) frente a placebo en pacientes politratados (5).

Dentro de este abanico de alternativas terapéuticas, la aparición de la inmunoterapia, y más concretamente el estudio de los inhibidores del receptor PD-1 (*programmed cell death protein 1*) y de su ligando PD-L1, han supuesto nuevas alternativas terapéuticas para estos pacientes, aunque su lugar dentro del esquema de tratamiento todavía no está tan definido como en otros tipos tumorales como el cáncer de pulmón o el melanoma. La acción de estos fármacos se sustenta en la capacidad de determinados tumores de expresar un ligando para la proteína PD-1. La unión entre ligando y proteína inhibe la activación del linfocito T, desactivándolo, por lo que la respuesta inmune no es capaz de detectar a la célula tumoral como un antígeno y no emite respuesta (6). Estos fármacos son capaces de bloquear esta unión actuando sobre el punto de control inmunitario (anti-PD-1 o anti-PD-L1), impidiendo la inactivación del sistema inmune y la proliferación tumoral.

En los últimos años, numerosos ensayos clínicos han tratado de analizar cuál puede ser el papel de estos inhibidores de punto de control inmunitario en los cánceres gástricos. En la siguiente revisión analizaremos las bases moleculares que sustentan el fundamento o base biológica del papel del sistema inmune en la patogenia del cáncer gástrico y presentaremos los estudios publicados o comunicados con inhibidores de los puntos de control inmune hasta la fecha y las perspectivas de futuro.

BIOLOGÍA TUMORAL Y SISTEMA INMUNE

Aproximadamente el 90 % de los tumores gástricos son adenocarcinomas. Según la clasificación de Lauren se consideran tres subtipos histológicos: intestinal (54 %),

difuso (32 %) y mixto (15 %). De ellos, el intestinal suele presentarse sobre una gastritis crónica o metaplasia intestinal relacionada en muchas ocasiones con infección por *Helicobacter pylori*, el cual produce una inflamación crónica sobre la mucosa que altera el epitelio e induce la transformación maligna hacia displasia y posteriormente hacia el adenocarcinoma. Los mecanismos de carcinogénesis atribuidos son la oxidación del ADN y la hipermetilación con silenciación de genes supresores (7). Por otra parte, los adenocarcinomas de tipo difuso suelen asociarse con células en anillo de sello, infiltración de la mucosa gástrica de forma expansiva y mayores posibilidades de diseminación peritoneal. Suelen aparecer en pacientes con mutaciones en línea germinal familiar en CDH1, que codifica la E-Cadherina.

Sin embargo, es la clasificación del proyecto *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) la que aporta mayor información desde el punto de vista inmunológico (8). Basándose en el análisis mutacional, proteómico y de micro-ARN de 295 tumores gástricos, distingue cuatro subgrupos:

- Grupo 1 o virus Epstein-Barr positivo, que abarca el 9 % de los tumores, especialmente en el *fundus* y cuerpo gástrico, y que presenta mutaciones de *PIK3CA* (70 %), *ARID1A* (55 %) y *BCOR* (23 %), hipermetilación del ADN (*CDKN2A* [p16INK4A]) y amplificación de *JAK2*, con una alta sobreexpresión de PD-L1 y PD-L2.
- Grupo 2 o Inestabilidad de Microsatélites (MSI), que supone el 21 %, especialmente en zonas distales, y que afecta a *PIK3CA*, *ERBB3*, *HER2* y *EGFR*, destacando la hipermetilación de *MLH1*, con elevada carga mutacional. Es el grupo de mejor pronóstico y de menor tasa de recurrencia.
- Grupo 3 o Inestabilidad Cromosómica (CIN), que supone más del 50 % y que presenta mutaciones de *p53*, alta tasa de aneuploidía y amplificación de *VEGF*.
- Grupo 4 o Estabilidad Genómica (GS), que supone en torno al 20 % del total y en el que destacan mutaciones somáticas en *CDH1* y en la familia de genes *RHO*.

Los grupos 1 y 2 (30 % del total) son los que mayor relación muestran entre su patogenia y el sistema inmune, subsidiarios potenciales de responder a tratamientos inmunomediados. Estos subgrupos parecen compartir una elevada expresión de citoquinas activadoras de linfocitos T como *CCL5*, que sugieren una mayor sensibilidad a los tratamientos inmunológicos. Además, los tumores con deficiencia en el sistema de reparación de microsatélites (MMR) suelen asociarse a mayor grado de infiltración linfocitaria o índice de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) y a una ratio neutrófilo/linfocito bajo, considerándose un factor pronóstico favorable en cáncer gástrico y con un potencial beneficio de la inmunoterapia (9).

Una segunda clasificación, llevada a cabo por el Asian Cancer Research Group (ACRG) y basada en la secuenciación genética de 300 tumores gástricos, propone igualmente cuatro subtipos:

- Grupo MSI.
- Grupo de tumores estables (MSS)/transición epitelio-mesénquima (EMT).
- Grupo MSS/Tp53 positivo.
- Grupo MSS/Tp53 negativo (10).

Ambas clasificaciones pueden utilizarse de forma complementaria, presentan similitudes y diferencias que aparecen reflejadas en la tabla I.

El microambiente tumoral, el papel de los linfocitos infiltrantes del tumor (TIL) y la sobreexpresión de PD-L1 y PD-L2 se han estudiado como puntos de importancia terapéutica en el cáncer gástrico. Las células tumorales son capaces de evadir el reconocimiento por parte de los linfocitos T, inhibiendo su actividad gracias a PD-1, PD-L1 y al antígeno-4 asociado a linfocito T citotóxico (CTLA-4), fundamentalmente. Los inhibidores de punto de control inmunológico van a bloquear esta unión, impidiendo la cascada de señalización intracelular que inhibe al linfocito T y propiciando que el sistema inmune pueda reconocer y eliminar células tumorales. La expresión de PD-L1 se incrementa tras una infección por *H. pylori* ocasionando un bloqueo en la proliferación de linfocitos T que puede revertirse con los anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1. A continuación

analizaremos cuáles son estos inhibidores y las indicaciones que tienen en el cáncer gástrico.

La vía de expresión de PD-L1 en cáncer gástrico y su relación con el pronóstico es todavía controvertida, dado que se sobreexpresa en tumores MSI y EBV+, pero existen datos que sugieren una correlación entre sobreexpresión de PD-L1 y peor pronóstico. Un metaanálisis de 15 estudios que incluyó 3291 pacientes demostró una menor supervivencia global en aquellos pacientes que expresaban PD-L1, con una HR = 1,46 (IC [intervalo de confianza] 1,08-1,98, p = 0.01), incluyendo en pacientes hiperexpresores a aquellos con infiltración tumoral profunda y afectación ganglionar (11). Sin embargo, se concluye igualmente que los pacientes PD-L1+ serán mejores candidatos para tratamientos inmunomediados.

PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 anti-PD-1 utilizado en gran cantidad de tipos tumorales.

Los primeros datos en cáncer gástrico provienen del ensayo clínico de fase Ib KEYNOTE-012 que incluyó 39 pacientes con cáncer gástrico PD-L1 positivos ($\geq 1\%$); se objetivó una tasa de respuesta (RR) del 22%, una SLP del 26% y una SG del 66% a 6 meses con pembrolizumab a dosis de 10 mg/kg, con un perfil de toxicidad manejable que incluía toxicidades de grado 3-4

TABLA I
CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER GÁSTRICO

<i>Lauren</i>	<i>Intestinal</i>			<i>Difuso</i>
<i>TCGA</i>	<i>VEB</i>	<i>MSI</i>	<i>CIN</i>	<i>GS</i>
	PD-L1/2+ PIK3CAm CDKN2As ARID1A JAK2m	MLH1 PIK3CA HER EGFR	P53 Aneuploidía RAS VEGFR	RHOAm CDH1m CLDN18- ARHGAP26f
<i>ACGR</i>	<i>MSS/TP53</i>	<i>MSI</i>	<i>MSS/TP53m</i>	<i>MSS/EMT</i>
	PIK3CAm VEB+ MDM2+ KRAS	MLH1 ARID1A KRAS ALK	P53m HER2 EGFR MDM2 CCNE1 CCND1	CDH1m

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; ARHGAP26: Rho GTPase Activating Protein 26; CCND: ciclina D; CCNE: ciclina E; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; CIN: inestabilidad cromosómica; CLDN: claudina; EMT: transición epitelio-mesénquima; GS: estabilidad genómica; m; mutado; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; KRAS: kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; MDM2: Mouse double minute 2 homolog; MLH1: MutL homolog 1; MSI: inestabilidad de microsatélites; MSS: estabilidad de microsatélites; PD-L1/L2: Programmed Death Ligand 1/Ligand 2; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha; RHOA: Ras Homolog Gene Family Member A; s: silenciado; VEB: virus Epstein-Barr; VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor.

del 13 % (12). Dos de cada tres pacientes recibieron el fármaco en tercera línea o sucesivas. La positividad de PD-L1 se definió en este estudio como el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1.

Uno de los principales estudios publicados hasta la fecha es el KEYNOTE-059, un estudio de fase II realizado con tres cohortes de pacientes (51,7 % en tercera línea y 48,3 % en cuarta línea o sucesivas). Destaca de este estudio el modo de medir la positividad de PD-L1 (≥ 1 de expresión se considera positiva), no se limitó a medir su positividad en tumor como en los estudios previos, sino también en el estroma. Dicha medición se denomina *score* combinado o CPS y equivale a la positividad de PD-L1 en tumor, macrófagos y linfocitos dividido por el total de células. En la cohorte 1 se incluyeron 259 pacientes con cáncer gástrico previamente tratados que recibieron pembrolizumab a dosis de 200 mg cada tres semanas (13). El 57 % de los cánceres eran PD-L1 positivos (PD-L1+) medidos mediante CPS. La tasas de respuesta fue del 11,6 % en general (intervalo de confianza (IC) 95 %, 8-16,1 %) y del 15,5 % (IC 95 %, 10,1-22,4 %) en cánceres PD-L1+ frente al 6,4 % en cánceres PD-L1 negativo (IC 2,6-12,8 %). Resulta significativo que la tasa de respuestas (RR) fuese del 16 % en pacientes tratados en tercera línea y 6 % en sucesivas, lo que sugiere una mayor inmunosupresión en pacientes muy pretratados y, por tanto, menor beneficio de la inmunoterapia. A su vez, en tercera línea en cánceres PD-L1+ se obtuvieron un 22,7 % de RR (IC 95 %, 13,8-33,8 %) frente a un 8,6 % en PD-L1 negativo (IC 95 %, 2,9-19 %). La SLP fue de 2 meses y la SG de 5,6 meses, con una toxicidad de grado 3-4 del 16 %, especialmente fatiga, *rash* cutáneo y alteraciones tiroideas. Estos resultados llevaron a la aprobación de pembrolizumab por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) en 2017 para el tratamiento de pacientes con un carcinoma gástrico PD-L1+ en progresión a dos o más líneas de tratamiento con quimioterapia que incluya fluoropirimidinas y platinos.

Se han publicado recientemente los resultados de las cohortes 2 y 3 del estudio KEYNOTE-059 en primera línea del tratamiento del cáncer gástrico. La cohorte 2 consiste en la combinación de pembrolizumab con cisplatino y 5-fluorouracilo durante 6 ciclos, y la cohorte 3 en pembrolizumab en monoterapia (14). Se incluyeron 25 y 31 pacientes, respectivamente; se obtuvo una RR del 60 % en el grupo de la combinación (69 % en aquellos con PD-L1+), con una SLP de 6,6 meses y una SG de 13,8 meses, pero con una toxicidad muy significativa (efectos adversos de grado 3 o superior en el 76 % de los pacientes), especialmente mucositis, astenia y toxicidad hematológica. Mientras tanto, en la cohorte 3 se obtuvo una RR del 25,8 %, marcadamente inferior que en el grupo de la combinación con quimioterapia, con una SLP de 3,3 meses y una SG de 20,7 meses (IC 95 %, 9,2-20,7), con un porcentaje de pacientes vivos a los

6 meses del 72,9 %. Se objetivaron toxicidades de grado 3 o superior en un 22,6 %, la mayor parte inmunomediadas (colitis, *rash* cutáneo, prurito o neumonitis).

Pese a que el papel del pembrolizumab en tercera línea o sucesivas ha conducido a la aprobación por parte de la FDA en población PD-L1+ tras el estudio de fase II expuesto previamente, el papel de pembrolizumab en primera y segunda líneas resulta controvertido.

En segunda línea destaca el ensayo clínico de fase III KEYNOTE-061, que no obtuvo resultados estadísticamente significativos frente a paclitaxel (15). Este ensayo comparaba pembrolizumab frente a paclitaxel en 395 pacientes PD-L1 CPS ≥ 1 y se obtuvo una SG de 9,1 meses (IC 95 %, 6,2-10,7) con pembrolizumab frente a 8,3 meses (IC 95 %, 7,6-9,0) con el paclitaxel, con una HR de 0,82 (IC 95 %, 0,66-1,03, $p = 0,04$). La SLP fue de 1,5 meses con pembrolizumab frente a 4,1 meses con el paclitaxel (HR 1,27), por lo que no se pudo demostrar mejoría en términos de supervivencia. Sí obtuvo datos favorables en términos de seguridad, con un 14 % de efectos adversos de grado 3-4 con el tratamiento experimental frente al 35 % con paclitaxel.

A pesar de los resultados negativos en los objetivos principales de este estudio, merecen especial mención varios aspectos. En primer lugar, la magnitud de beneficio obtenida en pacientes con MSI (no alcanzada para pembrolizumab frente a 8,1 meses para paclitaxel, HR: 0,42) que, a pesar de presentar un bajo número de pacientes, refuerza la indicación agnóstica de este fármaco actualmente. En segundo lugar, el beneficio en supervivencia en pacientes con estado general ECOG 0, que fue de 12,3 meses con pembrolizumab frente a 9,3 meses con paclitaxel (HR 0,69), y finalmente los resultados de un análisis *post hoc* en el que se demuestra una separación en las curvas de supervivencia en aquellos pacientes CPS ≥ 10 , 10,4 meses para pembrolizumab frente a 8 meses para paclitaxel (HR 0,64; IC 95 %, 0,41-1,02), sin alcanzar la significación. A pesar del carácter *post hoc* de este análisis, y de ser un generador de hipótesis, sugiere que CPS pudiera ser una variable cuantitativa continua subrogada de la infiltración inmune y un marcador de la población que podría obtener mayor beneficio del tratamiento con inmunoterapia.

Cabe destacar a su vez en ambos estudios, KEYNOTE-059 y KEYNOTE-061, la duración de respuesta obtenida para la inmunoterapia: en KEYNOTE-059 es de 16,3 meses y en KEYNOTE-061 de 18 meses para pembrolizumab frente a 5,2 meses para paclitaxel. Esta duración de la respuesta refuerza la hipótesis de que existe un subgrupo de pacientes y tumores que se benefician en gran medida del tratamiento inmunoterápico.

Finalmente, tampoco en primera línea pembrolizumab dispone de resultados positivos. El ensayo clínico de fase III de tres brazos KEYNOTE-062 aleatorizó 763 pacientes PD-L1 CPS ≥ 1 a recibir tratamiento con pembrolizumab (brazo 1), pembrolizumab combina-

do con quimioterapia (brazo 2) y solo quimioterapia (brazo 3) (16). Tenía dos objetivos coprimarios: la SG y la SLP. Destaca su diseño estadístico jerárquico, de tal manera que en función de los hallazgos obtenidos en primer lugar se proseguía a una evaluación de otros objetivos a evaluar en segundo lugar, es decir el análisis de los segundos objetivos estaba supeditado a obtener los primeros resultados planeados como estadísticamente significativos. Se diseñó con dos objetivos: la superioridad de quimioterapia/pembrolizumab frente a quimioterapia y la no inferioridad de pembrolizumab frente a quimioterapia. Pembrolizumab en monoterapia demostró no ser inferior a la quimioterapia en términos de SG (HR 0,91, IC 95 %, 0,69-1,18). Sin embargo, la combinación de pembrolizumab y quimioterapia no resultó estadísticamente mejor que la quimioterapia sola, independientemente de los niveles de expresión de PD-L1 CPS (HR 0,85, IC 95 %, 0,70-1,03), y con perfiles de toxicidad similares entre ambos grupos. Estos datos aparecen reflejados en la tabla II. Asimismo, se realizó un análisis exploratorio y generador de hipótesis indagando el papel de pembrolizumab frente a quimioterapia en pacientes con CPS ≥ 10 y se apreció una SG de 17,4 frente a 10,8 meses (HR 0,69; IC 95 %,

0,49-0,97) y un mejor perfil de toxicidad (16 % frente a 68 % de efectos adversos de grado 3-4). Este análisis tiene carácter exploratorio, dado que no estaba contemplado en el diseño estadístico jerárquico del estudio.

A su vez, disponemos de la comunicación de varios estudios que evalúan sinergias del tratamiento inmunoterápico con tratamientos dirigidos.

Se han comunicado resultados del estudio de fase I/II que evaluó la combinación de pembrolizumab y margetuximab en pacientes HER2+ que han progresado a terapia con trastuzumab. Se incluyeron un total de 77 pacientes y se demostró que la combinación es segura, con una RR del 22 %, una SLP de 3,6 meses y una SG de 15,5 meses, con una tasa de eventos de grado 3 o superiores del 15,6 % (17).

A su vez otro estudio de fase II, basándose en la actividad preclínica de trastuzumab y pembrolizumab, evaluó en 32 pacientes con amplificación de HER2 el papel de la combinación de capecitabina, oxaliplatino, trastuzumab y pembrolizumab en primera línea. La RR fue del 87 %, con una SLP de 11,3 meses. No se observó correlación entre la expresión de PD-L1 y respuesta (18). Derivado de estos esperanzadores resultados, se encuentra en marcha un ensayo clínico de fase III (NCT 03615326).

TABLA II
ENSAYOS CLÍNICOS CON PEMBROLIZUMAB

<i>Estudio</i>	<i>Fase</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>n</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Resultados</i>
KEYNOTE-012	IB	Pembrolizumab 3. ^a línea o sucesivas	39	RR, seguridad	RR 22 %, grado 3-4 13 %
JVDF	Ia/b	Pembrolizumab 3. ^a línea o sucesivas	92	RR, seguridad	RR 7 %, grado 3-4 22 %
KEYNOTE-059 Cohorte 1	II	Pembrolizumab 3. ^a línea o sucesivas	259	RR, seguridad	RR 11,6 %; 15,5 % en PD-L1+ grado 3-4 16 %
KEYNOTE-059 Cohorte 2	II	Pembrolizumab + QMT, 1.ª línea	25	RR, seguridad	RR 60 %, grado 3-4 76 %
KEYNOTE-059 Cohorte 3	II	Pembrolizumab 1. ^a línea	31	RR, seguridad	RR 25,8 %, grado 3-4 22,6 %
KEYNOTE-061	III	Pembrolizumab 2. ^a línea	395	SG, SLP	SG: 9,1 vs. 8,3 (HR 0,82, IC 0,66-1,03)
KEYNOTE-062	III	Pembrolizumab vs. quimioterapia, 1. ^a línea	513	SG, no inferioridad	HR 0,91, IC 0,69-1,18
KEYNOTE-062	III	Pembrolizumab vs. pembrolizumab + QMT	507	SG	HR 0,85, IC 0,70-1,03

IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio; QMT: quimioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; RR: tasa de respuestas.

Más recientemente, un estudio de fase Ia/b evaluó en una cohorte de 41 pacientes con carcinoma gástrico la combinación de pembrolizumab con ramucirumab en segunda o sucesivas líneas, alcanzando un 7 % de RR y una SLP de 2,1 meses, con un perfil de seguridad aceptable, con un 24 % de efectos adversos de grado 3 o superior (especialmente colitis e hipertensión arterial) (19). Este estudio abre la puerta a sinergias con diferentes mecanismos de acción complementarios.

Existen varios ensayos clínicos en marcha, pendientes de comunicar resultados. El KEYNOTE-859 es un ensayo clínico en primera línea que compara quimioterapia con pembrolizumab frente a placebo y el KEYNOTE-811 es un estudio en primera línea en cánceres HER2+ similar al previo pero con la adición de trastuzumab. El KEYNOTE-063 es un estudio de fase III que compara pembrolizumab frente a paclitaxel en segunda línea de cáncer gástrico en población asiática. El KEYNOTE-585 es un estudio de fase III que introduce el pembrolizumab en el entorno perioperatorio, analiza el papel de pembrolizumab combinado con quimioterapia preoperatoria durante 3 ciclos y 3 ciclos posteriores a la cirugía frente a quimioterapia clásica.

NIVOLUMAB

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG4 que actúa uniéndose a PD-1 e impidiendo su unión a PD-L1 y PD-L2, de forma similar al pembrolizumab. En el estudio de fase I/II CheckMate-032, que incluyó tres brazos de tratamiento en pacientes asiáticos con carcinoma gástrico metastásico refractario a quimioterapia, los resultados en los 59 pacientes tratados con nivolumab en monoterapia fueron positivos, con una SG de 6,8 meses (IC 95, 3,3-12,4) en un grupo de pacientes de los cuales el 39 % eran PD-L1 positivos, con una RR del 12 % (20). Los resultados para la combinación de nivolumab con ipilimumab, un anticuerpo anti-CTLA4, en los otros dos brazos del estudio, fueron dispares: 49 pacientes recibieron nivolumab 1 mg/kg junto a ipilimumab 3 mg/kg, con una SLP del 17 % a los 12 meses y alcanzando una RR del 24 %, pero con una alta tasa de efectos adversos de grado 3-4 (47 %), mientras que los 52 pacientes que recibieron nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg presentaron cifras más modestas de SLP (10 % a los 12 meses) y de RR (8 %), pero mejores datos de toxicidad (27 % de efectos adversos de grado 3-4) (21).

El ensayo clínico ATTRACTION-2 es un estudio de fase III realizado en población asiática en el que se compara nivolumab frente a placebo en una cohorte de 493 pacientes que han recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia (22). El objetivo primario de SG se cumplió, alcanzando unas cifras de 5,2 meses en el grupo del nivolumab (IC 4,6-6,37) frente a 4,14 meses

en el grupo de placebo (IC 95 %, 3,42-4,86, HR 0,63, IC 0,51-0,78, $p < 0,0001$). Las cifras de SG a los 12 meses fueron de 27,3 % en el grupo del tratamiento experimental frente al 11,6 %, sin diferencias significativas entre los grupos de acuerdo con los niveles de expresión de PD-L1 (5,2 frente a 6,1 meses en pacientes con PD-L1-). La SLP también fue favorable a nivolumab (20,2 % a los 6 meses frente al 6,8 %). El perfil de seguridad de nivolumab fue favorable, con una tasa de efectos adversos de grado 3-4 del 10,3 % frente al 4,3 % del grupo control. Con estos datos, el nivolumab recibió aprobación por parte de los países participantes en el estudio (Japón, Taiwan y Corea) para pacientes con cáncer gástrico metastásico en progresión a dos o más líneas de tratamiento en 2017. De todas formas, parece prematuro extrapolar estos resultados a la población occidental por las diferencias demográficas, epidemiológicas y etiológicas entre ambas.

Recientemente se han actualizado los resultados del estudio REGONIVO, fase Ib que evaluó en 25 pacientes intolerantes o refractarios a tratamiento el papel de la combinación de regorafenib y nivolumab. El ensayo clínico estableció como dosis óptima de regorafenib 80 mg, con una RR del 44 % y obtuvo una SLP al año del 22,4 % y una SG al año 55,3 %, presentó una tasa de eventos de grado 3 o superiores del 27 % para la dosis de 80 mg frente al 44 % para la dosis de 120 mg (23).

Tras los resultados favorables del ATTRACTION-2, cobra mayor relevancia el diseño del estudio ATTRACTION-4, un ensayo clínico de fase II/III que analiza el papel de nivolumab en primera línea del cáncer gástrico HER2 negativo (24). El estudio de fase II evaluó la combinación de capecitabina y oxaliplatino (CapeOX) o de S-1 y oxaliplatino (SOX) con nivolumab, incluyendo 39 pacientes en total. Los resultados fueron favorables, con unas tasas de respuesta del 76,5 % en el primer grupo y del 57 % en el segundo, así como una SLP de 10,6 meses (IC 95, 5,6-12,5) y de 9,7 meses (5,8 no alcanzada), respectivamente. La mediana de SG no fue alcanzada en ninguno de los grupos, ambos presentaron una tasa de efectos adversos de grado 3-4 acorde a lo esperado, destacando neutropenia, neuropatía periférica, diarrea y náuseas. En estos momentos está en marcha la segunda fase del estudio para comparar la combinación de nivolumab y quimioterapia frente a quimioterapia. El resumen de estos estudios está recogido en la tabla III.

Varios estudios están actualmente en marcha, ya sea reclutando pacientes o pendientes de publicar resultados. El estudio CheckMate 649 es un estudio de fase III en primera línea que presenta tres brazos de tratamiento: quimioterapia basada en FOLFOX, quimioterapia combinada con nivolumab y una combinación de nivolumab e ipilimumab. Se aleatorizarán 1266 pacientes, independientemente de la expresión de PD-L1 (25). El ensayo clínico ATTRACTION-05 es un estudio de fase III que analiza el papel de nivolumab combinado con quimioterapia en pacientes

con tumores gástricos y esofágicos en el entorno adyuvante después de la intervención quirúrgica. Hay varios estudios de fase II que analizan la mejor combinación posible para el tratamiento con nivolumab. El estudio NCT02935634 testa la combinación de nivolumab con ipilimumab frente a la combinación con relatlimab en cáncer gástrico avanzado, y el estudio NCT02864381 analiza la combinación de nivolumab con andecaliximab en pacientes metastásicos. El estudio INTEGA (NCT03409848) está reclutando pacientes con cáncer gástrico HER2+ no tratados previamente para valorar la combinación de ipilimumab o de FOLFOX con nivolumab y trastuzumab de forma conjunta. Es probable que los ensayos en marcha ayuden a definir el papel de nivolumab en este tipo de tumores.

OTROS AGENTES INMUNOTERÁPICOS

Existe una serie de fármacos menos estudiados que los anti-PD-1 descritos previamente, pero que también están presentes en determinados ensayos clínicos con un papel todavía por definir. Uno de los más conocidos es el avelumab, un anticuerpo anti-PD-L1 que tiene estudios positivos en varios subtipos tumorales. Atendiendo al cáncer gástrico, los primeros resultados fueron presentados en el estudio de fase I JAVELIN (26) en el que se testó la dosis de avelumab en pacientes con cánceres gástricos que habían progresado a quimioterapia, con un perfil de seguridad favorable (7,5 % de efectos adversos de grado 3) y con una RR del 10 % y una SG de 9,1 meses (IC 95 %, 7,2-11,2). En la fase IB se incluyeron 150 pacientes (90 en el grupo de mantenimiento tras primera línea y 60 en el grupo de tratamiento de segunda línea), con una RR del 6,7 % en ambos grupos (27).

La mediana de SLP fue de 2,8 meses y 1,4 meses, respectivamente, y la SG alcanzó los 11,1 meses (IC 95 %, 8,9-13,7) y 6,6 meses (IC 95 %, 5,4-9,4). La tasa de efectos adversos de grado 3-4 se cifró en 8,7 %, destacan fatiga y náuseas.

El estudio de fase III de avelumab en tercera línea de cáncer gástrico, el JAVELIN Gastric 300, aleatorizó 371 pacientes a recibir avelumab frente a irinotecan o paclitaxel en tercera línea de cáncer gástrico, independientemente de la expresión de PD-L1 (28). El objetivo primario de SG no se alcanzó (4,6 meses frente a 5,0, HR 1,1, $p = 0,81$) y tampoco el objetivo secundario de SLP (1,4 frente a 2,7 meses, HR 1,73, $p > 0,99$), aunque sí que presentó un mejor perfil de toxicidad, con un 9,2 % de efectos adversos de grado 3 o superior frente al 31,6 % del brazo de quimioterapia.

Un segundo ensayo clínico de fase III, el JAVELIN Gastric 100, comunicado recientemente, evaluó el papel del mantenimiento con avelumab frente a quimioterapia o el mejor tratamiento de soporte tras una fase de inducción de 12 semanas con CAPOX o FOLFOX en enfermedad localmente avanzada irreseccable o metastásica. Se incluyeron 249 pacientes en el brazo de avelumab y 250 en el brazo comparador, su objetivo principal fue la SG en la población global y en la población PD-L1+. Destaca que en el brazo de quimioterapia o tratamiento de soporte, solo el 2 % fueron sometidos a tratamiento de soporte, el resto mantuvieron tratamiento activo. Es un estudio negativo, la SG mediana fue de 10,4 meses para avelumab y de 10,9 meses para el brazo comparador (HR 0,91, $p = 0,1779$) y no se alcanzó, por tanto, la superioridad. A su vez, fue negativo para el subgrupo PD-L1+, con una SG de 16,2 meses para avelumab frente a 17,7 meses para brazo control (HR 1,13, $p = 0,63$).

TABLA III
ENSAYOS CLÍNICOS CON NIVOLUMAB

Estudio	Fase	Tratamiento	n	Objetivo	Resultados
CheckMate-032	I/II	Nivolumab monoterapia	59	RR, toxicidad	12 %, grado 3-4 17 %
CheckMate-032	I/II	Nivolumab + ipilimumab	49 y 52	RR, toxicidad	24 %, grado 3-4 47 % 8 %, grado 3-4 27 %
ATTRACTION-2	III	Nivolumab, 3.ª línea	493	SG	5,2 vs. 4,1 meses, HR 0,63, $p < 0,0001$ Grado 3-4 10,3 % vs. 4 %
ATTRACTION-4 (pendiente fase III)	II/III	Nivolumab, + QMT, 1.ª línea	39	RR	76,5 % y 57 % SLP 10,6 y 9,7 meses
CheckMate 649	III	Nivolumab vs. QMT vs. combinación, 1.ª línea	1266	Reclutamiento activo	

HR: hazard ratio; QMT: quimioterapia; SG: supervivencia global; RR: tasa de respuestas.

Sin embargo, merece especial mención el porcentaje de pacientes vivos a los 24 meses, del 22,1 % para el brazo de avelumab frente al 15,5 % en el brazo de quimioterapia y un análisis exploratorio realizado en la población con CPS \geq 1, apreciándose una SG de 14,9 meses para el brazo de avelumab frente a 11,6 meses en el brazo comparador (HR 0,72). La RR fue similar en ambos brazos de mantenimiento (13,3 % para avelumab y 14,4 % para el brazo comparador), con un perfil de efectos secundarios a favor de la inmunoterapia. A pesar de los resultados negativos, podemos apreciar que hay varios datos importantes en el estudio, como es la actividad clínica de avelumab en esta población, con una mayor duración de respuesta, beneficio en pacientes localmente avanzados e irsecables y en la población CPS \geq 1. Ello obliga a continuar la investigación en este campo (29) (Tabla IV).

Se ha estudiado otro anticuerpo anti-PD-L1, el durvalumab, en combinación con el inhibidor de la enzima poli-ADP ribosa polimerasa (PARP) olaparib en un ensayo clínico de fase II en pacientes con cáncer gástrico refractario a quimioterapia (30). El estudio plantea la utilización de olaparib seguido de la combinación de olaparib y durvalumab hasta progresión o toxicidad, obteniendo una RR del 10 % y una mediana de duración de la respuesta de 11,1 meses; destaca el 56 % de efectos adversos de grado 3 o superior, especialmente anemia, fatiga, hiponatremia y disfagia. El estudio de fase Ib/II NCT02340975, actualmente en marcha, plantea el tratamiento con durvalumab, tremelimumab o la combinación de ambos en pacientes con cáncer gástrico refractario a quimioterapia.

Finalmente, debemos destacar que un metaanálisis reciente que incluye los principales estudios de fase III en pacientes pretratados demostró una tendencia

a incrementar la SG en el brazo de inmunoterapia, pero sin resultar estadísticamente significativo (HR 0,87, IC 0,64-1,18, $p = 0,37$) (31). Sin embargo, sí apreció diferencia en el subgrupo de pacientes PD-L1+, con una HR 0,82 (IC 0,67-0,99) frente a una carencia de beneficio en los pacientes que no expresan PD-L1 (HR 1,04, IC 0,77-1,42), se trata de nuestro mejor biomarcador en la actualidad.

CONCLUSIONES

El desarrollo de la inmunoterapia en cáncer gástrico no está tan avanzado como en otros tipos tumorales, pero parece que existen al menos dos subgrupos moleculares: el de tumores MSI por su alta carga mutacional y el de tumores EBV+ por su amplificación de la vía de PD-L1 y PD-L2, que pueden ser susceptibles de respuesta a este tipo de terapias. Además, su asociación con la infección por *H. pilory* parece estar relacionado con un ambiente de resistencia adaptativa que favorece la acción de tratamientos inmunodirigidos. La vía de expresión de PD-L1 en cáncer gástrico y su relación con el pronóstico es todavía controvertida, dado que se sobreexpresa en tumores MSI y EBV+, pero existen datos que sugieren una correlación entre sobreexpresión de PD-L1 y peor pronóstico.

Se han testado tanto en combinación con quimioterapia como en monoterapia diferentes inhibidores de los puntos de control inmune, tal y como se ha expuesto previamente, sin embargo, a pesar de beneficiar a un subgrupo pequeño de población y obtener grandes beneficios a largo plazo, ningún estudio ha identificado las características de dichos pacientes. Por ello, el tratamiento con inmunoterapia en cáncer gástrico no tiene definido su lugar.

TABLA IV
OTROS AGENTES INMUNOTERÁPICOS

<i>Estudio</i>	<i>Fase</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>n</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Resultados</i>
JAVELIN	Ib	Avelumab tras progresión	150	RR	6,7 % SG 11,1 y 6,6 meses
JAVELIN Gastric 300	III	Avelumab vs. QMT, 3.ª línea	371	SG (no alcanzado)	(4,6 vs. 5,0, HR 1,1) SLP 1,4 vs. 2,7, HR 1,73
JAVELIN Gastric 100	III	Avelumab vs. QMT mantenimiento	499	SG (no alcanzado)	(10,4 vs. 10,9, HR 0,91)
MEDIOLA	II	Durvalumab + olaparib	39	Seguridad, RR	56 % grado 3-4 RR 10 %
NCT02340975	Ib/II	Tremelimumab + durvalumab	114	Seguridad, RR	En proceso

HR: hazard ratio; QMT: quimioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; RR: tasa de respuestas.

Probablemente una mejor definición de los subgrupos moleculares, la exploración de las combinaciones entre distintos agentes inmunoterápicos o acompañados de quimioterapia y/o tratamientos dirigidos y el estudio de nuevas vías de señalización ayuden a definir mejor en un futuro el lugar para la inmunoterapia en el cáncer gástrico.

CORRESPONDENCIA:

Ana Fernández Montes
Departamentos de Oncología Médica
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense Ramón Puga
Noguerol, 54
32005 Ourense
e-mail: Afm@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018 ;68(6):394-424.
- Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD004064.
- Bang Y-J, van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London England)* 2010;376:687-97.
- Wilke H, Muro K, van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224.
- Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1437-1448. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3. Xing X, Guo J, Ding G, Li B, Dong B, Feng Q, et al. Analysis of PD1, PDL1, PDL2 expression and T cells infiltration in 1014 gastric cancer patients. *Oncoimmunology*. 2017;7(3):e1356144.
- Rugge M, Genta RM, Di Mario F, El-Omar EM, El-Serag HB, Fassan M, et al. Gastric Cancer as Preventable Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(12):1833-43.
- Bass AJ, Thorsson V, Shumulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202-9.
- Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, Lee HS, Oh SC, Shim JJ, et al. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin Cancer Res* 2017, Jul 26. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2211.
- Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015; 21(5):449-5.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26): 2443-54.
- Gu L, Chen M, Guo D, Zhu H, Zhang W, Pan J, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(8):e0182692.
- Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):717-26.
- Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol* 2018;4(5):e180013.
- Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, Muro K, Fuchs CS, Geva R, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer* 2019;22(4):828-37.
- Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al; KEYNOTE-061 investigators. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10142):123-33.
- Taberero J, van Cutsem E, Bang YJ, Charles S, Fuchs CS, Wyrwicz L, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: the phase III KEYNOTE-062 study. *J Clin Oncol* 2019;37:LBA4007.
- Catenacci DVT, Park H, Uronis HE, Kang Y-K, Lacy J, Enzinger PC, et al. Margetuximab (M) plus pembrolizumab (P) in ERBB2-amplified PD-L1+ gastroesophageal adenocarcinoma (GEA) postrastuzumab (T). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 4; abstr 65).
- Janjigian Y, Chou J, Simmons M, Gabler A, Simmons M, Montaz P, et al. First-line pembrolizumab (P), trastuzumab (T), capecitabine (C) and oxaliplatin (O) in HER2-positive metastatic esophagogastric adenocarcinoma (mEGA). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 4):S62.
- Herbst RS, Arkenau HT, Santana-Dávila R, Calvo E, Paz-Ares L, Cassier PA, et al. Ramucirumab plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer, gastro-oesophageal cancer, or urothelial carcinomas (JVDF): a multicohort, non-randomised, open-label, phase 1a/b trial. *Lancet Oncol* 2019;20(8):1109-23.
- Le TD, Bendell JC, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, et al. Safety and activity of nivolumab monotherapy in advanced and metastatic (A/M) gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEC): Results from the CheckMate-032 study. *J Clin Oncol* 2016;34.
- Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(28):2836-44.
- Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10111):2461-71.
- Shitara K, Hara H, Takahashi N, Kojima T, Kawazoe A, Asayama M et al. Updated results from a phase Ib trial of regorafenib plus nivolumab in patients with advanced colorectal or gastric cancer (REGONIVO, EPOC1603). *J Clin Oncol* 2020;38 (Suppl 4; abstr 135).
- Boku N, Ryu MH, Kato K, Chung HC, Minashi K, Lee KW, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol* 2019;30(2):250-8.

25. Janjigian YY, Adenis A, Aucoin JS, Barone C, Boku N, Chau I, et al. Checkmate 649: a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of nivolumab (Nivo) plus ipilimumab (Ipi) versus oxaliplatin plus fluoropyrimidine in patients (Pts) with previously untreated advanced or metastatic gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:TPS213.
26. Doi T, Iwasa S, Muro K, Satoh T, Hironaka S, Esaki T, et al. Phase 1 trial of avelumab (anti-PD-L1) in Japanese patients with advanced solid tumors, including dose expansion in patients with gastric or gastroesophageal junction cancer: the JAVELIN Solid Tumor JPN trial. *Gastric Cancer* 2019;22(4):817-27.
27. Chung HC, Arkenau HT, Lee J, Rha SY, Oh DY, Wyrwicz L, et al. Avelumab (anti-PD-L1) as first-line switch-maintenance or second-line therapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: phase 1b results from the JAVELIN Solid Tumor trial. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):30.
28. Bang YJ, Ruiz EY, van Cutsem E, Lee KW, Wyrwicz L, Schenker M, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018;29(10):2052-60.
29. Moehler M, Ryu MH, Dvorkin M, Lee KW, Coşkun HŞ, Wong R, et al. Maintenance avelumab versus continuation of first-line chemotherapy in gastric cancer: JAVELIN Gastric 100 study design. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 4; abstr 278).
30. Bang YJ, Kaufman B, Geva R, Stemmer S, Hong S, Lee J, Kim H, et al. An open-label, phase II basket study of olaparib and durvalumab (MEDIOLA): Results in patients with relapsed gastric cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:140.
31. Roviello G, Corona SP, D'Angelo A, Rosellini P, Nobili S, Mini E. Immune Checkpoint Inhibitors in Pre-Treated Gastric Cancer Patients: Results from a Literature-Based Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2020 Jan 10;21(2). pii: E448.

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CÁNCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- MIR y Estudiantes*: 57,00 €
 Médicos Especialistas: 85,00 €
 Organismos y Empresas: 135,00 €

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2020

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en
CÁNCER (6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
 Mediante talón n.º _____ que adjunto
 Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en CÁNCER

BANCO/CAJA _____
DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____
TITULAR DE LA CUENTA _____
CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma)

de _____ de 20_____

DOCUMENTO PARA EL BANCO

Más información o envíos a:



c/ Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear



Títulos FP

- Técnico en Emergencias Sanitarias
- Técnico en Farmacia y Parafarmacia
- Técnico en Cuidados Auxiliares de Enfermería
- Técnico Superior en Higiene Bucodental
- Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico
- Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico
- Técnico Superior en Prótesis Dentales
- Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría
- Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear
- Técnico Superior en Documentación y Administración Sanitarias
- Técnico en Atención a Personas en Situación de Dependencia
- Técnico Superior en Educación Infantil
- Técnico en Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Coordinación de Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Gestión Forestal y del Medio Natural
- Técnico Superior en Paisajismo y Medio Rural

*Son los únicos adaptados
a la última normativa
del Real Decreto
770/2014*

Entra en nuestra web:

formacion.grupoaran.com y descubre todas las posibilidades

91 782 00 30 - fp@aranformacion.es